

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и  
инженерии имени Н.И. Вавилова»

На правах рукописи

**МАНАЕНКОВА ЮЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА**

**СОЗДАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ  
БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ АЛОЭ ДРЕВОВИДНОГО ДЛЯ  
ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и  
токсикология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель  
Кандидат ветеринарных наук,  
доцент Лоцинин С.О.

Саратов 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	3
<b>1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	9
1.1 Актуальная ситуация с заболеваниями молочной железы крупного рогатого скота	9
1.2 Распространение, этиология и патогенез заболеваний молочной железы крупного рогатого скота	13
1.3 Способы терапии и профилактики заболеваний молочной железы крупного рогатого скота	18
<b>2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	24
<b>3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	36
3.1 Распространение и сезонность возникновения заболеваний молочной железы в хозяйствах Волгоградской области	36
3.2 Технология создания гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного	40
3.3 Изучение острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного	49
3.4 Оценка субхронической токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного	63
3.5 Определение раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного	72
3.6 Изучение иммунотоксичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного	80
3.7 Определение эффективности применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в качестве профилактики патологий молочной железы	83
3.8 Экономическая эффективность применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного	94
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	97
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ</b>	98
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b>	99
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	100
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	125

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Заболевание молочной железы крупного рогатого скота в хозяйствах с активным молочным животноводством по данным ветеринарной статистики занимает одно из ведущих мест среди болезней молочного поголовья [9, 30, 31, 63, 90].

Данная проблема способна негативно отображаться на финансово – экономическом показателе результативности работы хозяйств различных форм собственности (начиная от крупных животноводческих комплексов заканчивая личными подсобными хозяйствами), а также сокращать сроки эксплуатации животных и снижать качество получаемого молока [2, 50, 52, 56, 104, 113].

Безусловно патологии молочной железы у крупного рогатого скота поддаются медикаментозной терапии [1, 13, 35, 36, 42, 51], однако в данном случае возможно возникновение еще одной проблемы, а именно наличие в молоке следов ветеринарных лекарственных препаратов, а так же средств направленных на санацию процесса доения, что может негативно отобразиться нарушением технологических и производственных процессов при изготовлении молочной и кисломолочной продукции.

Исходя из вышеизложенного, работа ученых нацелена на создание новых и эффективных средств, направленных на оздоровление молочной железы крупного рогатого скота [11, 17, 33, 49, 59, 112]. Конечные потребители инновационных разработок ученых, а именно крупные животноводческие комплексы, фермы, владельцы крестьянско – фермерских хозяйств и личных подсобных хозяйств должны быть проинформированы и готовы к использованию данных средств.

В сложившейся геополитической ситуации и условиях западных санкций, мы констатируем тот факт, что разработка и создание гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы крайне актуальная задача, а внедрение и применение данного средства может положительно отобразиться на финансовых показателях животноводческих объектов Российской Федерации.

**Степень разработанности темы.** Современные отечественные ученые занимаются вопросом разработки специальных дезинфицирующих и гигиенических средств для обработки сосков вымени до и после доения для решения вышеизложенной проблемы агропромышленного комплекса страны [6, 22, 32, 37, 66, 80, 96, 111].

В ветеринарии алоэ используется преимущественно в качестве кормовых добавок для продуктивных и домашних животных, ранозаживляющих и антисептических или косметических средств. Потенциал препаратов алоэ далеко не исчерпан, алоэ и его компоненты обладают противопаразитарной, противовирусной, антимикотической и противоопухолевой активностью.

Однако никогда не проводилось комплексное исследование влияния гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на патологии молочной железы у крупного рогатого скота.

**Цель и задачи исследования.** Цель настоящих исследований заключалась в разработке и апробации нового гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы крупного рогатого скота.

Для успешного достижения данной цели были определены следующие задачи:

1. провести мониторинг распространения патологий молочной железы крупного рогатого скота в высокотехнологичном молочном предприятии Волгоградской области с применением системы роботизированного доения;
2. разработать новое гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для обработки сосков вымени крупного рогатого скота до и после работы системы роботизированного доения;
3. провести доклинические испытания гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного;
4. в ходе экспериментальных исследований доказать эффективность разработанного гигиенического средства на основе биологически-активных

веществ алоэ древовидного в качестве профилактики патологий молочной железы в условиях высокотехнологичного молочного предприятия;

5. определить экономическую эффективность применения разработанного гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного.

**Объект исследования.** Лабораторные животные, крупный рогатый скот.

**Предмет исследования.** Гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, кровь, сыворотка крови, моча, молоко.

**Научная новизна:**

– разработано инновационное гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы;

– научно обоснована технология создания гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного;

– впервые были проведены доклинические испытания гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного;

– научно обоснована эффективность применения разработанного гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в качестве профилактики патологий молочной железы;

– доказана биобезопасность гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в качестве профилактики патологий молочной железы в сравнении с другими аналогичными по действию средствами.

Научная новизна работы подтверждена свидетельством о государственной регистрации базы данных № 2022621735 от 14 июля 2022 года «Повышение качества молока, полученного от коров при применении гигиенических средств для дезинфекции сосков вымени до и после доения» и отмечена благодарностью на XXIII Всероссийской агропромышленной выставке «Золотая осень 2021» за разработку гигиенического средства на основе экстракта алоэ древовидного для лечения и профилактики гиперкератоза и мастита у коров.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате мониторинга удалось идентифицировать характер и сезонность распространения патологий молочной железы крупного рогатого скота на высокотехнологичном молочном предприятии Волгоградской области с применением системы роботизированного доения.

Разработано и предложено к применению гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в качестве профилактики патологий молочной железы крупного рогатого скота в условиях высокотехнологичного молочного предприятия.

Материалы, полученные в ходе проведенных исследований, могут быть использованы ветеринарными врачами крупных животноводческих комплексов, ферм, а также владельцами крестьянско – фермерских хозяйств и личных подсобных хозяйств.

Результаты научных исследований используются при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология животных» по специальности 36.05.01 «Ветеринария» на факультете ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова».

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность ООО «Сельскохозяйственное предприятие «Донское» (акт о внедрении от 29.05.2024).

**Методология и методы исследования.** Методологическим подходом к решению определенных задач явилось системное изучение объектов исследования, анализ и обобщение полученных данных. Доклинические исследования проводили на лабораторных мышах, крысах и кроликах, находящихся в виварии ФГБОУ ВО Вавиловский университет, с целью определения фармакологических и токсикологических свойств гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в различных дозировках. Клинические испытания проведены на крупном рогатом скоте Голштинской породы, содержащемся в ООО СП «Донское» Волгоградской области. Для обработки

полученных в ходе экспериментальной части данных применяли персональный компьютер с операционной системой «Windows» и пакетом программ «Вариативная статистика».

**Положения, выносимые на защиту:**

- анализ распространения патологий молочной железы крупного рогатого скота в высокотехнологичном молочном предприятии Волгоградской области;
- создание нового гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного;
- доклинические исследования гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного;
- эффективность применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в качестве профилактики патологий молочной железы в условиях высокотехнологичного молочного предприятия;
- экономическая эффективность применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного.

**Степень достоверности и апробации результатов.** Положения, выносимые на защиту, практические предложения и заключение, представленные в диссертационной работе, соответствуют задачам и цели, экспериментальная составляющая работы выполнена на лицензированном оборудовании. Статистикой данных и их аналитикой подтверждается достоверность проведенных исследований.

Основные аспекты диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на следующих конференциях: Международная научно – практическая конференция «Современные тенденции и успехи в борьбе с зооантропонозами сельскохозяйственных животных и птиц» (2020 г. Махачкала); Научно – практическая конференция молодых ученых «Ветеринарная медицина: проблемы и перспективы» (2021 г. Саратов); Международная научная конференция «Перспективы ветеринарии и ее роль в обеспечении безопасности пищевых продуктов», посвященной 95-летию НИИ ветеринарии (2022 г. Самарканд);

Международная научно – практическая конференция «От модернизации к опережающему развитию: обеспечение конкурентоспособности и научного лидерства АПК. Актуальные проблемы ветеринарной медицины» (2022 г. Екатеринбург); Международная научно – практическая конференция «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (2022 г. Саратов); Международная научная конференция «Актуальные вопросы ветеринарной медицины», посвященной 100-летию кафедр Клинической диагностики, Внутренних болезней животных им. Синева А. В., акушерства (2022 г. Санкт-Петербург); Международная научно – практическая конференция «Современные научные тенденции в ветеринарии» (2022 г. Саратов); Международная научно – практическая конференция «Инновации, современные тенденции развития животноводства и зоотехнической науки: методы, технологии, экологическая безопасность производства и переработки сельскохозяйственной продукции» (2024 г. Саратов); XXIII Всероссийская агропромышленная выставка «Золотая осень 2021» (2021 г. Москва).

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликовано 20 печатных работ, из них 3 – в научных журналах, входящие в Перечень ВАК Минобрнауки России, одна в изданиях, входящих в перечень Scopus, одна в изданиях Web of Science. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621735 от 14 июля 2022. Объем публикаций составляет 7,25 п. л., из них 5,15 п. л. принадлежит лично соискателю.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа представлена на 170 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования, заключение, рекомендации производству, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы. Список литературы представлен 164 источниками, в том числе 46 иностранными. В диссертационную работу включены 29 таблиц, 12 рисунков и 27 приложений.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Актуальная ситуация с заболеваниями молочной железы крупного рогатого скота

Молоко и молочные продукты занимают важное место в рационе питания большинства населения мира. Для удовлетворения растущего мирового спроса и одновременного сохранения прибыльности молочного животноводства за последние десятилетия увеличился средний удой на корову, а также средний размер стада.

Более высокие удои стали результатом генетического отбора, а также сбалансированного кормления и усовершенствованного содержания коров. Увеличение среднего размера стада потребовало увеличения количества нетелей – заменителей, уделяя приоритетное внимание оптимальному выращиванию молочных телок в современных системах интенсивного молочного скотоводства. После завершения лактации корова возвращает немногим больше инвестиционных затрат, при условии, что она остаётся здоровой. Одним из заболеваний, угрожающих ее здоровью, является мастит.

Мастит, в целом, является одним из наиболее распространенных и опасных заболеваний, с которыми могут столкнуться сельхозтоваропроизводители. Данная патология несет за собой снижение производства молока и доходов предприятий [27, 45, 52, 57, 94, 110].

Не стоит забывать о том, что молоко, полученное от коров с диагнозом мастит способно негативно влиять на организм и оказывать на него токсическое воздействие. Здоровье потребителей сырого молока заведомо находится под угрозой, так как существует высокая вероятность развития в нем микроорганизмов, попавших в него непосредственно от коров, с пастбищ или доильного оборудования, возможно также попадание в молоко противомаститных препаратов, которые используют в животноводческих предприятиях [14, 16, 54, 64, 67, 82, 107].

Когда бактерии проникают в молочную железу через отверстие соска, может развиваться внутримаммарная инфекция, что часто провоцирует воспалительную

реакцию (мастит), проявляющуюся либо в субклиническом (при котором отсутствуют визуальные симптомы), либо в клиническом мастите (при котором видны местные и/или системные симптомы). Проникновение патогенных организмов через сосковый канал может быть связано с загрязнением окружающей среды, негигиеничными условиями и, в редких случаях, системными инфекциями [46, 84, 103, 105, 116].

Мастит относится к воспалению молочной железы, включающему изменения в ткани железы и железистом секрете, вызывающие физические и химические изменения соответственно, что непосредственно оказывает влияние на ветеринарно – санитарное качество молока [8, 24, 28, 52, 55, 91].

Необходимо отметить, что возбудители мастита в зависимости от конкретных условий могут варьироваться, в одном стаде преобладают *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus*, и *Escherichia coli*, в другом распространены коагулазо – негативные стафилококки [38, 44, 120].

Преобладающее большинство случаев мастита вызывается такими видами микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis* и *Escherichia coli*. Микроорганизмы, вызывающие мастит, передаются из маститного вымени здоровым коровам в основном через руки доярок и доильное оборудование, которое может являться резервуаром патогенной микрофлоры [30, 38, 54, 86, 114]. Основной проблемой «экологического» мастита является загрязнение фекалиями и постоянное воздействие на сосковый канал, который остается открытым в течение 1 – 2 часов после доения. Между тем, инфекционные патогены проникают в молочную железу во время процесса доения или путем колонизации кожи сосков.

Ежедневное снижение объема получаемого молока, вызванное маститом в начале лактационного периода, оказывает долговременное негативное влияние на надои, поскольку невозможно достичь максимальной молочной продуктивности в течение всего периода лактации.

Несмотря на практические и теоретические разработки, направленные на ликвидацию мастита в молочном скотоводстве, это все еще является актуальной

проблемой, наносящей огромные экономические потери фермерам по всему миру [118, 150]. Помимо потерь фермеров, риски для здоровья человека из-за повышенной устойчивости к противомикробным препаратам и остатков антибиотиков в молоке и молочных продуктах снизили спрос на молоко в молочном секторе агропромышленного комплекса страны. Предпочтение потребителей натуральным/органическим продуктам возросло, поскольку они считают, что продукты питания, произведенные при традиционных системах земледелия, безопаснее и полезнее для употребления в пищу.

Связь мастита и вызывающих его патогенов была доказана в 1880-х годах, а преобладающие патогены были идентифицированы в 1950-х годах. Многофакторная этиология мастита крупного рогатого скота была обнаружена в конце 1960-х годов, что указало путь для дальнейшего исследовательского интереса в этой области, включая распространенные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, такие как *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* [38, 44, 120].

Эпидемиология и молекулярная характеристика патогенов на уровне подвидов, анализ генов вирулентности, секвенирование всего генома и структура чувствительности к антибиотикам *in vitro* были определены в 20 веке.

Стратегические подходы направленные на оздоровление поголовья должны быть нацелены на сухостойный период, чтобы свести к минимуму частоту возникновения мастита после отела, особенно в период максимальной лактации [4, 7, 34, 90, 105]. У телок субклинический мастит преимущественно возникает под воздействием второстепенных патогенов в предродовой период, а именно коагулазо – негативными стафилококками, приводящих к маститу. Во время лактации на возникновение мастита влияют многие факторы, а именно: время начала отела, системное заболевание, набор генов вирулентности патогена, лечение, механизм иммунитета хозяина, процедуры ведения, местоположение стада, сезон, соотношение и пиковая молочная продуктивность.

В хозяйствах молочной направленности регулярно для терапии мастита применяют антибиотические препараты. Необходимо отметить, что

бесконтрольное использование антибиотиков приводит к сохранению устойчивости к ним, это связано с образованием биопленки, и является причиной плохого ответа на применение антибактериальной терапии. Программы вакцинации являются одним из лучших методов профилактики специфического мастита на уровне стада. Уровень успешной вакцинации против мастита крупного рогатого скота низок из-за вовлечения агентов различной этиологии, вызывающих мастит. На рынке имеется ряд коммерческих вакцин, но удовлетворительные результаты все еще остаются спорными. По мере выявления недостатков этих методов лечения было внедрено несколько передовых технологий. Бактериоцины и терапия, получаемая из наночастиц, являются многообещающими в обеспечении защиты [36, 43, 79, 142, 147].

Молоко из инфицированной молочной железы имеет отклонения от стандарта по физико – химическим и биохимическим параметрам [3, 23, 25, 26, 57, 78].

Установлено, что влияние скрытого и клинического мастита на количественный и качественный состав молока значительно отличается. Вопрос субклинического мастита среди ученых до сих пор вызывает разногласия о том в каком процентном соотношении снижается удой, а также нет единого мнения о том, как изменяются параметры молока, но многие из них утверждают, что потери незначительны и только наблюдается незначительное повышение соматических клеток [2, 3, 51, 68, 81, 102]. В свою очередь, то что касается клинически выраженного мастита, установлено, что при его возникновении наблюдаются значительные потери молока, которые негативно влияют на экономические показатели животноводческих предприятий.

Экономический ущерб, связанный с возникновением мастита в животноводческих предприятиях столь существенный, так как включает в себя не только финансовые затраты на лечебно – профилактические мероприятия, но также связан со снижением продуктивности в долгосрочной перспективе и как следствие выбраковкой высокопродуктивных коров, а также с затратами на жизнеобеспечение животных [9, 58, 89, 128, 135, 150].

Необходимо отметить, что на предприятиях молочной направленности качественный состав молока должен стоять на первом месте по отношению к количественным параметрам. Молоко, полученное от коров с диагнозом мастит, а также при содержании в нем составляющих лекарственных, профилактических и дезинфицирующих средств не должно поступать в пищевую промышленность [122, 125, 139].

Животноводческим предприятиям молочной направленности необходимо направить усилия на проведение лечебно – профилактических мероприятий, так как возникновение внутримаммарных патологий несет за собой огромные экономические потери [10, 17, 19, 20, 35, 65, 100].

## **1.2 Распространение, этиология и патогенез заболеваний молочной железы крупного рогатого скота**

Мастит является наиболее частым заболеванием дойных коров и оказывает общепризнанное пагубное воздействие на благополучие животных и финансовые показатели молочной фермы во всем мире [9, 30, 31, 57, 63, 150].

Мастит может быть классифицирован по различным категориям, а именно по происхождению, симптомам и патогенному агенту.

В контексте проявления воспалительных процессов в молочной железе выделяют скрытый и клинически выраженный мастит. Клинически выраженный мастит характеризуется быстрым началом с отеком и покраснением пораженной части тела. Молоко, полученное из пораженной четверти вымени может иметь физические и химические изменения. При тяжелом клиническом течении мастита у коров могут проявляться системные признаки, варьирующиеся от видимой вялости до полной анорексии и высокой температуры. Напротив, скрытое течение мастита чаще остается не диагностированным из-за отсутствия видимых изменений в молочной железе, лишь уровень соматических клеток превышает 200 тысяч клеток/мл [2, 9, 29, 53, 58, 60, 91].

По результатам исследований отечественных и зарубежных авторов, было установлено, что скрытая форма мастита наиболее распространена по сравнению с клинической формой и отличается более длительной продолжительностью.

Следовательно, субклинический мастит является переносчиком патогенов, которые распространяются на здоровое вымя в стаде [9, 38, 60, 99, 104, 137].

Неправильное содержание молочных коров, а именно плохая дренажная система и затруднения в уборке навоза, отсутствие профилактической дезинсекции, дезинфекции и дератизации может способствовать распространению субклинического мастита и всплеску послеродовых осложнений [2, 24, 46, 73, 94, 104, 118].

Четкой классификации к какой именно группе относится патоген вызывающий мастит не существует. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, и *Streptococcus uberis* большинство авторов включают в группу патогенов окружающей среды, так как поражение происходит через сосковый канал, который открыт некоторое время после доения вследствие чего происходит постоянное воздействие патогенных микроорганизмов [38, 152]. То, что касается классификации *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* четкого определения на данный момент нет. Некоторые авторы относят их к микроорганизмам окружающей среды, другие классифицируют как патоген инфекционного мастита, так как существует несколько путей заражения [44, 120]. Необходимо также отметить, что *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* являются возбудителями зоонозных заболеваний [38, 44, 120, 154].

Меры борьбы с маститом, такие как дезинфекция сосков после доения и использование различных антисептических средств, гораздо менее эффективны против возбудителей мастита, вызываемых окружающей средой, но доказано, что эти меры эффективны против инфекционных патогенов [22, 34, 62, 69, 82, 101].

*Streptococcus uberis*, *Streptococcus agalactiae* и *Staphylococcus aureus* относятся к преимущественно контагиозным патогенам вызывающих мастит и передаются в процессе доения [38, 152, 159].

В настоящее время в независимости от форм ведения хозяйства молочной направленности существует тенденция к снижению контагиозного мастита, что непосредственно связано с осуществлением обработки сосков вымени до и после доения, так и с проведением диагностических, профилактических и лечебных

мероприятий. В свою очередь заражение патогенами окружающей среды возрастает, так как на данный момент эффективного способа борьбы с ними не существует [126, 130].

Одним из наиболее важных патогенов, вызывающих мастит неинфекционной этиологии, является *Escherichia coli*. Чаще поражение молочной железы возникает в период ранней лактации, сверхострое течение может привести к летальному исходу. При легком течении выражены непродолжительные локальные отклонения в молочной железе и в получаемом молоке. Исход мастита, вызванного *Escherichia coli*, во многом зависит от течения заболевания, периода лактации, а также общего состояния животного [152, 153].

Установлено, что возникновение нового воспаления в молочной железе из-за патогенов окружающей среды чаще встречается в сухостойный период, чем во время лактации. Вначале мастит проявляется в скрытой форме и чаще всего переходит в клинически выраженный мастит, что влечет за собой возможность сохранения патологии на весь период лактации [90, 126, 129, 157]. Многие авторы рекомендуют контроль за возникновением различных форм мастита в период сухостоя [157, 163].

Патоген окружающей среды *Klebsiella pneumoniae* более способен, чем большинство штаммов *Escherichia coli*, преодолеть ингибирующие эффекты лактоферрина и инфицировать молочную железу [38, 49]. Как и в случае с инфекцией *Escherichia coli*, заражение *Klebsiella pneumoniae* может начаться в конце сухостойного периода в виде субклинического мастита, а затем обычно переходит в клиническую форму в начале лактации [90]. Патофизиология внутримаммарного воспаления, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, изучена не так широко, как патогенез мастита вызванного *Escherichia coli*.

Классификация *Streptococcus uberis* до сих пор вызывает разногласия между отечественными и зарубежными исследователями, в связи с возможностью инфицировать молочную железу различными путями [38, 44, 120]. *Streptococcus uberis* обнаруживают в подстилочном материале, а также на молочной железе или

морде при беспривязном содержании животных, что указывает на «экологический» и инфекционный характер патогена [38, 136].

Установлено, что чаще заболевание проявляется в период сухостоя в скрытой форме и очень быстро повреждается альвеолярная ткань [121, 129]. К сожалению четкого представления, о продолжительности мастита, вызванного *Streptococcus uberis* на данный момент нет, так как временной промежуток сильно варьируются и зачастую возникают рецидивы [161, 162]. Исход мастита определяется системными заболеваниями, набором генов вирулентности патогена, а также механизмом иммунитета хозяина [44, 71, 129].

Профилактика мастита, вызванного *Streptococcus uberis* должна заключаться в контроле за состоянием помещений где содержатся и выгуливаются животные, а также за своевременной утилизацией подстилочного материала [21, 46, 50].

*Streptococcus agalactiae* достаточно распространенный патоген в тех хозяйствах в которых нарушены условия содержания и гигиена доения [38, 44].

Установлено, что в первую лактацию коровы наиболее устойчивы к данному патогену и возбудитель способен выживать длительное время в молочной железе, а как следствие образуется перенос инфекции [51, 59]. Необходимо отметить, что *Streptococcus agalactiae* может развиваться только в молочной железе, но некоторые ученые, предполагают, что персонал доильного зала может передавать патоген в стада крупного рогатого скота [113, 116, 156].

Этот патоген хорошо поддается антибактериальной терапии и может быть минимизирован в молочном стаде при применении комплексного подхода, а именно: использование гигиенической санации сосков до и после процесса доения и терапии в сухостойный период [5, 7, 24, 38, 90].

Возникновение мастита, вызванного *Staphylococcus aureus* в настоящее время требует большого внимания от специалистов молочного животноводства. Мастит, вызванный *Staphylococcus aureus*, обычно протекает субклинически и хронически. Установлено, что мастит чаще возникает в позднюю, чем в раннюю лактацию [121, 128, 135, 136].

*Staphylococcus aureus* относится к патогенам инфекционного мастита и передается в стадо в процессе доения [74, 83, 84, 94, 124]. Доказано, что телки являются резервуарами этого патогена.

Данная патология, не смотря на высокую чувствительность к широкому спектру антибиотиков слабо поддается терапии. Некоторые исследователи связывают данный фактор с возможностями патогена образовывать микроабсцессы и фиброзные соединения [142, 147, 159].

Установлено, что в результате воздействия *Staphylococcus aureus* на молочную железу возникает индукция вымени, которая приводит к агалактии и как следствие к выбраковке высокопродуктивных дойных коров [52, 56, 63].

Статус *Streptococcus dysgalactiae* как возбудителя мастита, вызываемого инфекцией или окружающей средой, может быть спорным, его важность как патогена мастита очевидна, так как проявляется острым течением [38, 44, 120, 136].

Первой линией защиты вымени от патогенов является эпителий, выстилающий сосковый канал и цистерну молочной железы. Степень сопротивления микроорганизмам в большей степени зависит от анатомо – морфологических параметров вымени. Сосковый канал выстлан многослойным плоским эпителием, который образует кератин, заполняющий канал в период от 30 минут до двух часов после доения. Этот промежуток времени может варьироваться, создавая возможность для проникновения бактерий в сосковый канал вблизи отверстия [24, 30, 102, 124, 134].

Второй линией защиты вымени от патогенов является иммунный ответ хозяина. Течение патологического состояния подчиняется виду, вирулентности, штамму патогена, вызывающего мастит, а также иммунному ответу на патоген, периоду лактации, генетической предрасположенности, сопутствующим заболеваниям и возрасту [8, 38, 132, 153].

Для снижения степени распространения различных форм мастита необходимо своевременно организовывать диагностические мероприятия, осуществлять обработку сосков вымени до и после доения, эффективно проводить профилактические мероприятия в сухостойный период и назначать корректную

консервативную терапию животным с субклинической и клинической формой мастита [123, 124, 138]. Для предотвращения бесконтрольного использования антибиотиков в животноводческих комплексах ветеринарным специалистам необходимо внедрять новые терапевтические протоколы, основанные на иммунокоррекции [43, 53, 70, 71].

### **1.3 Способы терапии и профилактики заболеваний молочной железы крупного рогатого скота**

Мастит остается серьезной проблемой для животноводства, угрожая не только здоровью животных, но и причиняя значительные убытки для отрасли молочного производства из-за снижения запланированного объема молока и увеличения частоты выбраковки животных [9, 52, 56, 63].

Несмотря на то, что за прошедшие годы было разработано несколько стратегий с целью лечения как клинических, так и субклинических форм мастита, всем им не хватало эффективности для устранения ассоциированного этиологического агента при использовании в качестве монотерапии [59, 88, 98].

Существует и активно используется, на передовых животноводческих комплексах страны, система обработки сосков вымени до и после доения, а также полное выдаивание молока [24, 27, 62, 64, 85, 101, 108].

Для производства органической продукции некоторые владельцы животноводческих ферм молочной направленности используют в качестве терапии патологий молочной железы натуральные терапевтические средства, фитопрепараты, а также безмедикаментозные методы лечения [47, 48, 61, 69, 97].

При применении антибиотиков достаточно часто в молоке обнаруживаются их остатки, которые стабильны в течение довольно долгого времени и могут приводить к неблагоприятным последствиям для потребителей в дополнение к резистентности [140, 144, 147]. Для успешного применения антибактериальной терапии в борьбе с патологиями молочной железы необходимо уделить особое внимание диагностике, для предотвращения бесконтрольного применения антибиотиков [12, 60, 88, 115, 126, 127, 135, 156].

Не смотря на высокую эффективность некоторых бактериофагов против мастита вызванных *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, существуют значительные трудности к их применению, связанные с условиями хранения [142].

Пробиотики, благодаря их мощной иммуномодулирующей активности обеспечивают защиту от патологий молочной железы, в тот момент когда их используют в качестве кормовых добавок, внутримаммарной инокуляции, а также при обмакивания сосков они образуют защитную биопленку, которая подавляет рост патогенов [18, 36, 77, 117].

Фитотерапия является перспективным направлением в лечении мастита, поскольку с ней не связано никаких побочных эффектов. Лекарственные растения могут быть использованы в качестве антибактериального, противовоспалительного и иммуномодулирующего средства для лечения мастита [47, 61].

Фитотерапию можно эффективно использовать в качестве дополнения к антибиотикам при лечении клинического мастита, не вызывая значительного изменения фактора стоимости. Некоторые растительные экстракты могут обладать противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, которые помогают вылечить воспаление вымени и свести к минимуму окислительный стресс [36, 158].

Применение иммуностимуляторов является перспективным направлением для лечения мастита. Ряд отечественных и зарубежных ученых предполагают, что применение иммуностимулирующих средств способно профилактировать возникновение заболевания молочной железы [43, 70, 71, 151].

Технология наночастиц – еще одна область, которая в настоящее время развивается в качестве метода доставки противомикробных средств и других лекарственных препаратов. Различные типы наночастиц уже были апробированы для лечения мастита и получены положительные результаты. Составы с наночастицами усилят поглощение активного соединения фагоцитами и тем самым улучшат его антибактериальную активность. Установлено, что они эффективны против нескольких бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют большую угрозу для общества [51, 69, 111, 112].

Таким образом, эта терапия может стать новым методом профилактики мастита в безопасном, эффективном и не контаминирующем режиме, особенно для решения проблем, связанных с бактериями с множественной терапевтической устойчивостью.

Лактоферрин, натуральный сывороточный протеин, получаемый из молочных желез, выполняющий множество биологических функций. Среди различных функций выделяется ограниченная антибактериальная и противовоспалительная активность, которая может помочь в лечении мастита. Антибактериальный эффект лактоферрина возникает благодаря связыванию железа, необходимого для роста бактерий, кроме того, он является катионным по своей природе [48].

Более эффективный комплекс мероприятий по уходу за молочным скотом может предотвратить такие проблемы, как мастит на ферме. Вместо консервативного лечения заболеваний молочной железы у крупного рогатого скота появляется возможность предотвратить возникновение мастита [17, 20, 27, 95, 131].

Устойчивость к возникновению внутримаммарных инфекций может быть улучшена с помощью генетического отбора, что в дальнейшем приведет к долгосрочному улучшению здоровья стада [8, 104, 147].

В исследовании было обнаружено, что количество соматических клеток молока было выше у коров с глубоким выменем, слабыми связками и длинными сосками, следовательно, если исключить данные показатели из индекса отбора, то физиологическое состояние вымени может быть улучшено путем генетической селекции поголовья [125].

Недавно на международном уровне были предприняты усилия по совершенствованию наборов фенотипических и генотипических данных, которые могут улучшить отбор на устойчивость к маститу. Точность использования племенных показателей при отборе животных на устойчивость к маститу может быть повышена за счет использования передовых технологий [122, 125].

Существует более тесная взаимосвязь между питанием животного и устойчивостью тканей молочной железы к инфекции. Это объясняется

способностью питательных веществ обеспечивать антиоксидантную функцию, которая повышает иммунную устойчивость к инфекциям [19, 55, 63].

Микроэлементы, такие как селен, медь, цинк, и витамины А/β-каротин и витамин Е, могут влиять на здоровье вымени. Микроэлементная биологически активная добавка, содержащая цинк, марганец, селен и медь, снижала частоту возникновения мастита. [15, 95].

После лечения внутримаммарных инфекций витаминами группы D было зафиксировано снижение количества бактерий, поскольку данная группа витаминов известна своей антимикробной активностью наряду со снижением воспалительной реакции. Добавки витамина Е и селена повышают фагоцитарную активность, тем самым снижая риск клинического мастита. Добавление витамина Е и селена в качестве дополнения к антибактериальной терапии может улучшить клеточную защиту наряду со снижением количества соматических клеток у животных с маститом по сравнению с приемом только антибиотиков [21, 36].

Пищевые добавки с антиоксидантами, такими как витамины А и Е, могут оказывать благотворное влияние на здоровье молочной железы у молочного скота.

Необходимо разработать стратегии использования целенаправленного кормления для получения положительной реакции организма при лечении заболеваний молочной железы и репродуктивной системы. Данный метод может ограничить использование противомикробных препаратов, которые имеют побочные эффекты, а именно диагностика малых доз действующего вещества лекарственных средств и возможность развития лекарственной устойчивости. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить взаимосвязь между уровнем питания и устойчивостью к маститу.

Для лечения субклинического мастита, вызванного инфекционными патогенами, антимикробное лечение в период лактации может быть выгодным благодаря предотвращению внутримаммарной инфекции у восприимчивых коров [140, 145, 147].

Важное значение на подавление существующих внутримаммарных инфекций и борьбу с возбудителями заболеваний в сухостойный период имеет

сбалансированный рацион кормления, своевременная и точная диагностика заболеваний молочной железы и целенаправленная терапия [4, 9, 157].

Этот период имеет решающее значение для борьбы с маститом на уровне стада. Это связано с тем, что подавление внутримаммарных инфекций в сухостойный период приводит к снижению уровня заболеваний молочной железы и репродуктивному благополучию поголовья. Это может быть связано с отсутствием эффекта разбавления, производимого молоком в период лактации, что снижает эффективность антибактериальной терапии против этиологического агента. Также необходимо отметить высокую частоту возникновения патологий молочной железы в сухостойный период [9].

В исследованиях ученых отмечена эффективность лечебно – профилактических мероприятий в сухостойный период. В ходе экспериментального наблюдения было установлено, что при своевременной профилактике и терапии заболеваний молочной железы крупного рогатого скота в сухостойный период отмечалось снижение клинического мастита и отсутствие новых внутримаммарных инфекций после отела [147].

Ряд отечественных и зарубежных авторов указывают на необходимость идентификации микробиомы молочной железы и соскового канала для точного подбора антимикробных препаратов на основе результатов культивирования и чувствительности, что приведет к рациональному и эффективному использованию противомикробных препаратов при получении молока и положительно отобразится на производственных процессах переработки [38, 120].

Открытие соскового канала перед отелом является важным предрасполагающим фактором, ответственным за возникновение мастита у телок. Современные фармацевтические корпорации предлагают альтернативный профилактический прием для эффективной защиты соскового канала от проникновения патогенов в период сухостоя и предотвращения возникновения маститов, а именно введение готового фармацевтического препарата внутрь соскового канала, который создает защитную биологическую пробку идентичную естественной кератиновой [117].

Возникновение внутримаммарной патологии в предприятиях различных форм собственности несет за собой огромные экономические потери, которые связаны с получением молока низкого санитарного качества, случаев летального исхода, выбраковки, а также с затратами на проведение лечебно – профилактических мероприятий [148, 150].

Диагностические исследования на наличие различных форм мастита имеют непосредственное влияние на получение и реализацию качественной молочной продукции и сохранения здорового поголовья, а также для проведения ранних терапевтических вмешательств при мастите [59, 88, 115].

Традиционные методы, а именно: Калифорнийский мастит – тест (СМТ), подсчет соматических клеток, и т.д. были и остаются общепринятыми для диагностики мастита на уровне фермы и отдельных коров [144, 146, 149], так как они быстры, экономичны, а также доступны к применению в полевых условиях, но к сожалению недостатком является неспецифическое выявление патогенов, провоцирующих возникновение мастита. В свою очередь современные диагностические исследования, не смотря на высокую точность и специфичность обнаружения патогенов даже на уровне подвидов, обладают высокой стоимостью, и для проведения исследований необходимы квалифицированные специалисты и лаборатории [141].

Крайне важно для производителей молока и ветеринарных специалистов животноводческих объектов, после выявления мастита, применить комплексные лечебно – профилактические мероприятия, нацеленные на терапию заболеваний молочной железы и предотвратить длительный негативный экономический эффект, складывающийся из недополучения объема молока и снижения его санитарных качеств [133, 143, 164].

Такие терапевтические протоколы, как антибиотики, вакцины, бактериоцины, фитотерапия, иммунотерапия и технология наночастиц, были оценены на предмет эффективности при лечении мастита, но ни один метод не был признан эффективным для контроля или лечения заболевания из-за различной реакции этиологических агентов на терапевтические методы [155, 160].

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научные исследования по диссертационной работе проведены в период с 2020 – 2024 гг на кафедре «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова». Лабораторные исследования выполнялись на базе учебно – научно технологического центра «Ветеринарный госпиталь» и в центре коллективного пользования «Молекулярная биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет, а практические опыты в ООО «Сельскохозяйственное предприятие «Донское», которое расположено в Калачевском районе, Волгоградской области. В передовом сельхозпредприятии на сегодняшний день успешно функционируют два крупных комплекса по производству молока. На комплексе «Россия» доильная установка «Карусель» рассчитана на 36 мест. В мае 2020 года в эксплуатацию введен комплекс «Держава» с роботизированной доильной установкой «GEA DeiryProQ» на 60 доильных мест. В 2022 завершилась установка второй роботизированной карусели на 60 доильных мест «DairyProQ» от компании GEA. Таким образом, на 2023 год в ООО «Сельскохозяйственное предприятие «Донское» имеется самый большой в Южном федеральном округе доильный зал на 120 роботов.

В ООО «СП «Донское» была проведена диспансеризация 900 лактирующих коров для осуществления анализа причин распространения и сезонности возникновения заболеваний молочной железы у исследуемого поголовья. Методология исследования включала в себя клиническое обследование поголовья и лабораторную диагностику секрета вымени на мастит. Наличие заболеваний молочной железы определяли по результатам клинических исследований лактирующих коров и лабораторного анализа секрета вымени (реакция молока с тестами: «Кенотест», «Мастотест», 2%-ным раствором мастидина, и проба отстаивания) [30, 73].

Первым этапом в создание гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного было получение полуфабриката сока алоэ

древовидного, которое производилось путем измельчения листьев алоэ древовидного на лабораторном блендере Waring с последующим отстаиванием, центрифугированием 1000g 10 минут при 25 °С. Полученный после центрифугирования супернатант фильтровали через бумажный фильтр и использовали для получения препаратов сока.

Препараты сока:

1) Нативный сок, очищенный от взвесей центрифугированием 3000g 20 минут при 4 °С («Препарат сока 1а») или центрифугированием 1000g 20 минут при комнатной температуре («Препарат сока 1б»).

2) Сок, освобожденный от термически денатурируемых примесей (условно депротеинизированный), получен кипячением на водяной бане препарата сока 1а 4 минуты с быстрым охлаждением на водяной бане и доохлаждением при -20 °С и последующим центрифугированием 3000g 20 минут при 4 °С («Препарат сока 2»).

3) Сок депротеинизированный и освобожденный от полисахаридов преципитацией этанолом, получен депротеинизацией препарата сока 1а, к супернатанту добавлен равный объем 95% этанола, далее следовала инкубация около 30 минут при комнатной температуре и центрифугирование 3000g 20 минут при 4 °С. Полученный супернатант высушен на воздухе при 37 °С на стекле («Препарат сока 3»).

4) Сок нативный, освобожденный от полисахаридов преципитацией этанолом, получен добавлением равного объема 95% этанола с последующей инкубацией около 30 минут при комнатной температуре и центрифугированием 3000g 20 минут при 4 °С. Полученный супернатант высушен на воздухе при 37 °С на стекле («Препарат сока 4»).

5) Сок, освобожденный от термически денатурируемых примесей (условно депротеинизированный), получен кипячением на водяной бане 4 минуты с быстрым охлаждением на водяной бане и доохлаждением при -20 °С и последующим центрифугированием 3000g 20 минут при 4 °С («Препарат сока 5»).

б) Сок свежий, освобожденный от грубых примесей, получен центрифугированием 1000g 5 минут при 24 °С только что отжатого сока («Препарат сока б»).

Следующим этапом было получение гелиевых лекарственных форм, которые производили по общей схеме:

– 1,8 г глицерина прогревалось на водяной бане до 60 °С, к глицерину добавлялось 1,7 мл водной фракции<sup>1</sup>, смесь перемешивалась до полного растворения глицерина;

– в смесь при перемешивании вносилось 0,43 г Lutrol F 127, смесь перемешивалась при 60 °С до полного растворения Lutrol F 127 и самопроизвольно медленно охлаждалась до 50 °С;

– отдельно смешивались 0,8 г Cremophor EL и 0,27 г 1-метил-2-пирролидона<sup>2</sup>, полученный раствор вносился в смесь глицерина, Lutrol F 127 и водной фазы, препарат дополнительно перемешивался 15 минут при постепенном охлаждении.

Примечания: <sup>1</sup> - в качестве гидрофильной фазы выступала вода или препарат сока в смеси с глицерином; <sup>2</sup> - в качестве фазы 1-метил-2-пирролидона использовался как сам 1-метил-2-пирролидон, так и раствор сока или метилурацила в 1-метил-2-пирролидоне.

Органическую фракцию готовили с использованием следующих запасных растворов на 1-метил-2-пирролидоне:

А) 2% метилурацил на 1-метил-2-пирролидоне.

Приготовлен по схеме: в 70 г 1-метил-2-пирролидона внесены навески метилурацила (2,02 г) и янтарной кислоты (2 г), смесь перемешивалась до полного растворения на водяной бане при 60 °С, в раствор внесен 20% раствор хлоргексидина биглюконата до 100 мл.

Б) 2,9% метилурацил на 1-метил-2-пирролидоне.

Приготовлен по схеме: в 70 г 1-метил-2-пирролидона внесены навески метилурацила (2,02 г) и янтарной кислоты (2 г), смесь перемешивалась до полного растворения на водяной бане при 60 °С.

По приведенной схеме и с использованием указанных запасных растворов получен ряд гелиевых препаратов готовых к доклиническому исследованию.

Доклинические испытания гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного выполняли, опираясь на общепринятые руководства и стандарты [39, 41, 75, 76, 92, 93, 119].

Лабораторные животные были разведены специально для данных исследований и ранее не участвовали в опытах. Они содержались в виварии, который соответствовал требованиям постановления Главного государственного санитарного врача РФ № 51 [87].

Изучение острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного осуществляли на беспородных крысах в возрасте 2 – 3 месяца, массой 200 – 220 г, и на белых нелинейных мышях в возрасте 2 – 2,5 месяца, массой 20 – 22 г. Каждая опытная группа крыс и белых мышей состояла из 6 голов. В целом, в данном исследовании использовали 48 крыс и 24 мыши (опытных и контрольных) [109].

При оценке внутрижелудочной токсичности гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного однократно вводили внутрижелудочно крысам в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме. Мыши внутрижелудочно получали исследуемое средство в следующих дозах: 6000, 8000, и 10000 мг/кг. Контрольным животным вводили однократно внутрижелудочно 0,9% раствор натрия хлорида в объеме, соответствующем третьей опытной группе животных для крыс 2 мл, для мышей 0,2 мл соответственно.

При оценке накожной токсичности гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного наносили на предварительно выстриженный участок кожи спины размером 4x4 сантиметра в дозах 6000 мг/кг (в объеме 0,6 мл (3000 мг/кг) двукратно в течение 2 часов), 8000 мг/кг (в объеме 0,8 мл (4000 мг/кг) двукратно в течение 2 часов) и 10000 мг/кг (в объеме 1 мл (5000 мг/кг) двукратно в течение 2 часов). После чего крыс помещали в индивидуальные

домики на 4 часа. После окончания опыта исследуемое средство смывали тёплой водой.

Контроль за опытными и контрольными группами осуществляли в течение двух недель. В качестве контролируемых показателей являлись: наличие или отсутствие гибели животных в опыте, наличие или отсутствие симптомов интоксикации, скорость и характеристика двигательной активности, присутствие или отсутствие судорог, наличие или отсутствие нарушений координации движений, ответ или безразличие на звуковые раздражители, патологическое или физиологически нормальное состояние кожного и шерстного покрова, патологическое или физиологически нормальное состояние видимых слизистых оболочек, органолептические показатели фекальных масс, прием корма, динамика прироста массы тела.

Спустя две недели после однократного внутрижелудочного введения и накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного у исследуемых крыс осуществляли взятие крови для анализа. Взятие крови для исследований осуществляли из сердца, с использованием средств для наркоза.

В связи с отсутствием патологических изменений в контролируемых показателях участвующих в опыте крыс их убой для оценки состояния внутренних органов из гуманных соображений не осуществляли.

На четырнадцатый день после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного подопытным мышам, осуществили убой контрольной и опытных групп ингаляцией эфира, при патологоанатомическом исследовании лабораторных животных обращали внимание на наличие изменений. Выполняли взвешивание внутренних органов мышей, участвующих в эксперименте, и был произведен расчет их коэффициентов в зависимости от однократно внутрижелудочно вводимой дозы.

Оценку субхронической токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного проводили на беспородных

крысах в возрасте 2 – 3 месяца, массой 200 – 220 г. Каждая опытная и контрольная группа включала в себя 15 животных. В целом, в данном исследовании использовали 45 крыс (опытных и контрольных) [106, 112].

Крысам первой опытной группы накожно ежедневно на протяжении двух недель наносили на предварительно выстриженный участок кожи спины размером 4х4 сантиметра гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозе 5000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 1,0 мл (5000 мг/кг) однократно ежедневно), что соответствовало максимальной терапевтической дозе, рекомендуемой для клинических испытаний; второй группе – 25000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 1,0 мл (5000 мг/кг) пятикратно в течение 4 часов), что соответствовало пятикратной терапевтической дозе. Крысам относящихся к контрольной группе накожно наносили 0,9% раствор натрия хлорида в пятикратной терапевтической дозе или 5 мл.

При проведении опыта по определению субхронической токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крыс исследовали по следующим показателям: наличие или отсутствие гибели животных в опыте, наличие или отсутствие симптомов интоксикации, габитус, поведенческие реакции, динамика прироста массы тела.

Из каждой сформированной группы у 5-ти крыс проводили забор крови для дальнейшего исследования по ряду общих и биохимических показателей за 24 часа перед первым нанесением и через четырнадцать и тридцать суток после первого накожного нанесения исследуемого средства. Взятие крови для исследований осуществляли из сердца, с использованием средств для наркоза.

Физиологическое состояние почек оценивали по результатам биохимического анализа мочи у всех животных находящихся в опыте за 24 часа перед первым нанесением и через 14 и 30 суток после первого накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного при этом контролировали такие показатели как рН и относительная плотность мочи.

Определяли показатели центральной нервной системы крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного используя метод «Открытое поле». Проводили оценку работоспособности животных с помощью метода удержания на горизонтальном стержне и двигательной активности.

Для определения массы внутренних органов и подсчета их коэффициентов осуществляли убой крыс ингаляцией эфира по 5 голов из каждой сформированной группы за двадцать четыре часа перед началом эксперимента, на четырнадцатые сутки после первого накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного и на тридцатые сутки по окончании эксперимента.

Определение раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного проводили на белых нелинейных мышах в возрасте 2 – 2,5 месяца, массой 20 – 22 г, и кроликах породы Шиншилла в возрасте 5 – 6 месяцев, массой 3,0 – 3,3 кг. В целом, в данном исследовании использовали 12 мышей и 15 кроликов (опытных и контрольных) [108, 109].

Каждая группа мышей (опытная и контрольная) состояла из 6 животных. Кожно – резорбтивное действие гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного изучалось в опыте на белых нелинейных мышах. В данном эксперименте белых нелинейных мышей опытной группы фиксировали в специальных домиках, а их хвосты погружали на 2/3 длины в пробирки с гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, а хвосты группы контроля погружались в 0,9% раствор натрия хлорида. Экспозиции проводили по два часа на протяжении пяти дней. Наблюдали за животными в течение четырнадцати дней от начала эксперимента.

В ходе эксперимента учитывались: физиологические показатели, клиническая картина интоксикации животных, изменение массы тела, воздействие на центральную нервную систему и морфологическое состояние периферической крови. Кроме того, для оценки работоспособности подопытных мышей был

использован метод «Плавания», где регистрировалось время, в течение которого животное в состоянии удерживаться на поверхности воды.

Местнораздражающее воздействие гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного определяли накожным нанесением в эксперименте с 10 кроликами.

За 2 дня до эксперимента тщательно выстригли ножницами на спине участки размером 7x8 сантиметров на симметричных участках спины по обе стороны от позвоночника, оставляя волосяной покров между ними в 2 сантиметра. Правый бок служил для аппликации гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в объеме 1 мл/кг, левый – для 0,9% раствора натрия хлорида в таком же объеме. Ежедневно в течение двадцати дней наносили исследуемое средство на четыре часа, а также на протяжении четырнадцати дней после последней аппликации осуществляли наблюдение за опытными животными.

Регистрировали состояние кожи в месте аппликации через 1 ч после удаления образца и непосредственно перед следующей аппликацией. После последней аппликации регистрировали состояние каждого участка через 1, 24, 48 и 72 ч после снятия образцов.

Определяли индекс суммарного раздражения выполняя сложение баллов раздражения для каждого животного, включая эритемы и отеки, в каждый интервал времени, далее делили полученное число на общее число наблюдений и получали средний балл раздражения для каждого животного.

Раздражающее действие гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на слизистые оболочки определяли конъюнктивальной пробой на 5 кроликах.

Для постановки опыта животным, участвующим в эксперименте, глазной пипеткой с вытянутым тонким концом под верхнее веко на слизистую оболочку правого глаза закапывали по капле гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, левый глаз был контрольным, в него закапывали 0,9% раствор натрия хлорида. После инстилляций веки соединяли и держали в таком положении в течение секунды.

За 24 часа до начала эксперимента визуально проверяли оба глаза каждого кролика на предмет обнаружения отклонений от нормы. Наличие ответной реакции оценивали сразу после внесения исследуемого гигиенического средства, спустя 4 часа после нанесения, а также через 24, 48, 72 и 96 часов.

Раздражающее действие гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного оценивали по 10-ти балльной системе, для этого выполняли сложение баллов раздражения каждой особи, в каждый интервал времени, делили полученное число на общее число наблюдений и получали средний балл раздражения для каждого животного.

Изучение иммунотоксичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного проводили на мышах линии Balb/c в возрасте 2 – 3 месяца, массой 20 – 22 г. Каждая опытная и контрольная группа включала в себя 10 животных. В целом, в данном исследовании использовали 60 мышей (опытных и контрольных) [72].

Мышам первой опытной группы на предварительно выстриженный участок однократно накожно нанесли гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозе 1000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 0,2 мл), что соответствовало максимальной терапевтической дозе; второй опытной группы – 5000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 1,0 мл), что соответствовало пятикратной терапевтической дозе. Мышам, относящихся к контрольной группе накожно наносили 0,9% раствор натрия хлорида в пятикратной терапевтической дозе или 1 мл.

Влияние гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на гуморальный иммунный ответ исследовали при помощи определения числа антителообразующих клеток после иммунизации эритроцитами барана мышей, а также определяли реакцию гиперчувствительности замедленного типа при введении в качестве антигенов эритроцитов барана по общепринятым методикам [75].

Взвешивание лабораторных животных осуществляли на лабораторных весах PA2102C (OHAUS). Для взвешивания внутренних органов животных в опыте

использовали аналитические весы DV 114C (OHAUS). Гемограмму осуществляли на гематологическом анализаторе MicroCC 20plus. Анализ биохимических показателей сыворотки крови подопытных животных осуществляли на анализаторе «BA - 88A Mindray», при помощи стандартных наборов реагентов ООО «HOSPITEX DIAGNOSTICS». С целью определения достоверности полученных результатов исследования использовали контрольную сыворотку для биохимических исследований по ТУ 9398 - 022 - 09807247 - 2009, ООО «HOSPITEX DIAGNOSTICS» [109].

Оценка эффективности применения разработанного гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного была проведена на высокотехнологичном молочном животноводческом комплексе «Россия» с использованием системы роботизированного доения «GEA DairyProQ», входящего в состав СП «Донское» Волгоградской области в период с 2020 по 2024 год. В молочном комплексе содержится 3705 фуражных коров с надоем молока 11036 кг за 315 дней лактации по данным на декабрь 2023 года [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 96, 107, 110, 111].

Изучение профилактической эффективности различных дезинфицирующих средств и исследуемого гигиенического средства провели на 1600 лактирующих коровах, которых разделили на 4 равные группы, по 400 коров в каждой:

1-я подопытная группа (положительный контроль): коровам до доения и после проведения туалета вымени при помощи пластмассового стаканчика для обработки сосков наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного;

2-я подопытная группа: коровам по аналогичной схеме при помощи пластмассового стаканчика для обработки сосков наносили дезинфицирующее средство «Teosfoam Deosan»;

3-я подопытная группа: по аналогичной схеме при помощи пластмассового стаканчика для обработки сосков наносили дезинфицирующее средство «Teatfoam Supercow»;

4-я контрольная группа: коровам доение проводили в обычном технологическом режиме без обработки сосков в процессе доения.

В процессе клинического исследования коров особое внимание уделяли определению состояния как сосков, так и вымени в целом (внешний осмотр, пальпация сосков и железистой части вымени, а также пробное сдаивание первых порций секрета вымени). Пальпацией определяли местную температуру сосков вымени и молочной железы, ее консистенцию, наличие болевой реакции при этом, состояние надвыменных лимфатических узлов (величина, консистенция и болезненность). Тонус сфинктера соскового канала и его проходимость определяли методом пробного сдаивания. Обращали внимание на внешний вид полученного секрета, его цвет, количество, однородность и наличие в нем сгустков и хлопьев.

Проводили лабораторное исследование секрета вымени у 100 животных из каждой подопытной группы (реакция секрета с тестами: «Кенотест», «Мастотест», 2%-ным раствором мастидина, и проба отстаивания) для диагностики субклинической формы мастита.

Изучение общей микробной контаминации образцов молока и сосков вымени, полученных от коров после применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, осуществляли на 60 клинически здоровых коровах, находящихся в процессе лактации.

Для подсчета общей микробной контаминации до нанесения гигиенического средства брали пробы молока из всех долей, а также смывы с сосков вымени. Затем наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на соски правой половины вымени, соски левой половины вымени не обрабатывали, они служили контролем. Выдерживали экспозицию 10 минут и повторно брали пробы молока из всех долей, а также смывы с сосков вымени.

Исследование специфического действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, включало: установление антимикробных и антибактериальных свойств, методами последовательных серийных разведений в МПБ и диффузии в агар с образованием лунок с

применением в качестве тест – культур, микроорганизмов, выделенных из молочной железы от 15 больных коров маститом из каждой опытной группы.

Для определения вида бактерий использовали пластины биохимические дифференцирующие стафилококки и стрептококки НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород (Россия), углеводные среды Гиса. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли на среде АГВ луночным методом, а также методом наложения стандартных дисков с антибиотиками и методом кратных серийных разведений в МПБ.

В ходе экспериментальных исследований, было определено ветеринарно-санитарное качество состава молока, полученное от коров, которым применяли различные средства дезинфекции и гигиены от 100 голов из каждой подопытной группы, опираясь на ГОСТ 31449 - 2013 [40].

Массовую долю общего белка, казеина и сывороточных белков в молоке определяли биометрически по ГОСТу 25179-90. Массовую долю СОМО и сухого вещества – расчетным методом, для расчетов содержания сухого остатка от плотности и массовой доли жира вычисления массовой доли сухого вещества молока и термоустойчивость молока – по ГОСТу.

Для биохимической оценки секрета вымени определяли пероксидазную активность по Плешкову Б. П. (выражаемую в условных единицах), концентрацию лактоферрина с помощью радиальной иммунодиффузии по Manhcini G. A. в модификации Караваева Б. Е., свободный оксипролин спектрофотометрически по Осадчуку М. А. в модификации Кузнецовой Т. П. и др.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по стандартным процедурам, с помощью приложения Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp. USA) и пакета статистического анализа данных StatPlus 2009 professional 5.8.4 for Windows (StatSoft Inc., USA)., с использованием  $t$  - критерия Стьюдента.

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1 Распространение и сезонность возникновения заболеваний молочной железы в хозяйствах Волгоградской области**

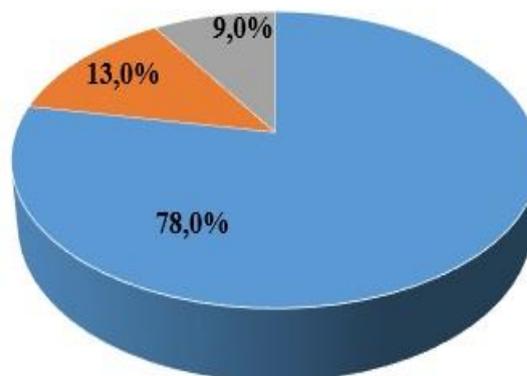
Интенсификация производства молока неизбежно выдвигает проблему совершенствования технологических вопросов воспроизводства маточного стада, при которых увеличивается доля получения высококачественного молока с хорошими технологическими свойствами. В условиях интенсивного производства молока часто регистрируются нарушения в функции молочной железы, тем самым не полностью реализуется генетический потенциал молочности скота [73].

Мастит у коров имеет широкое распространение и наносит огромный экономический ущерб производителям молока за счет его недополучения и снижения качества, преждевременной выбраковки коров, заболеваемости новорожденных телят и затрат на лечение.

При периодическом исследовании на субклинический мастит 1 раз в 30 дней (8 раз за лактацию) было происследовано 900 высокопродуктивных молочных коров, содержащихся в ООО «СП «Донское», Калачевского района, Волгоградской области.

В своей структуре животноводческое предприятие содержит 2 молочных комплекса: «Россия», где используется доильная установка «Карусель», рассчитанная на 36 мест и «Держава» с роботизированной доильной установкой «GEA DeiryProQ» на 120 доильных мест.

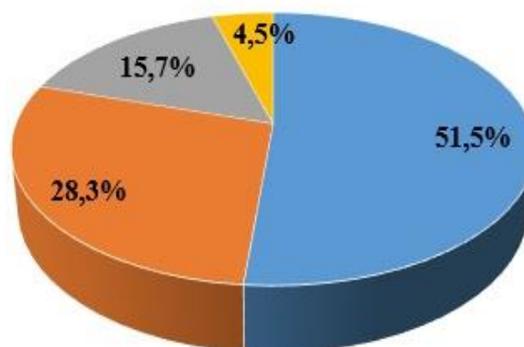
В результате диагностических мероприятий мы получили следующие результаты. В ходе эксперимента, который продолжался весь период лактации, было выявлено 198 голов крупного рогатого скота с различными формами мастита, что составило 22,0% от количества всего исследуемого поголовья из них у 13,0% (117 голов) – выявлена субклиническая форма мастита, а у 9,0% (81 голова) клинически выраженный мастит (Рисунок 1).



- **Без патологий**
- **Субклинический мастит**
- **Клинические маститы**

Рисунок 1 – Распространение клинических и субклинических форм мастита в животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» (n = 900)

В ходе мониторинга особенностей поражений долей вымени субклиническим и клиническим маститом у коров в животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» было выявлено с поражением одной доли вымени 51,5% (102 головы), двух – 28,3% (56 голов) и более – 15,7% (31 голова), индукция вымени зарегистрирована у 4,5% коров (9 голов) (Рисунок 2).

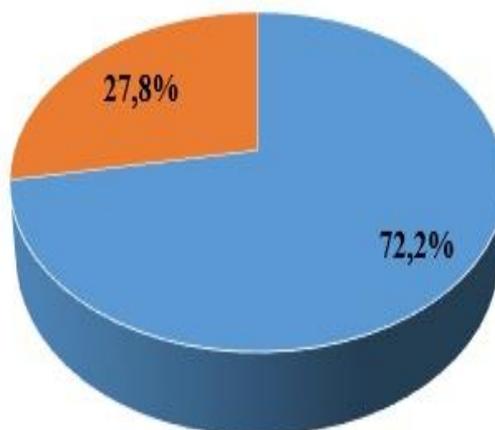


- **Поражение одной доли**
- **Поражение двух долей**
- **Поражение более двух долей**
- **Индукция вымени**

Рисунок 2 – Особенности поражений долей вымени различными формами мастита у коров в животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» (n = 198)

Для анализа эффективности проводимых лечебных и профилактических мероприятий против заболеваний молочной железы на животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» при периодическом исследовании на субклинический мастит был проведен мониторинг повторного возникновения различных форм мастита у исследуемого поголовья.

В результате проведенных исследований, было установлено, что из числа выявленных больных маститом коров (198 голов) переболели маститом два и более раз 72,2% (143 головы), заболели маститом впервые 27,8% (55 голов) (Рисунок 3).



■ Переболели маститом два и более раз

■ Заболели маститом впервые

Рисунок 3 – Мониторинг повторного возникновения различных форм мастита у исследуемого поголовья в животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» (n = 198)

При периодическом исследовании на субклинический мастит 1 раз в 30 дней (8 раз за лактацию) было происследовано 900 высокопродуктивных молочных коров, содержащихся на животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» был проведен анализ сезонности возникновения заболеваний молочной железы различными формами мастита.

Было установлено, что в зимний период процент заболеваемости составляет 3,6% (32 головы), летом процент заболеваемости минимальный и составляет 2,9% (26 голов), весной к концу стойлового содержания процент заболеваемости достигает своего пика и составляет 11,3% (102 головы), осенью процент заболеваемости составляет 4,2% (38 голов) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Сезонность возникновения заболеваний молочной железы различными формами мастита в животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» (n = 900)

По результатам полученных данных мы сделали вывод, что распространение и сезонность возникновения заболеваний молочной железы различными формами мастита в исследуемых животноводческих комплексах с различными системами доения «Россия» и «Держава» непосредственно связано с нарушением зоогигиенических условий на животноводческом комплексе, с несбалансированностью рационов, с нарушением гигиенического состояния доильного оборудования, а также от физиологического состояния поголовья.

Сезонность заболеваний непосредственно связана с периодами лактации и сухостоя. В связи с тем, что у животных, находящихся в экспериментальной и контрольной группах, отел происходил весной, мы зафиксировали вспышку заболеваний молочной железы различными формами мастита в этот период. Мы

пришли к выводу, что в большей степени это связано с недостаточным вниманием к диагностике субклинического и клинического мастита у коров в сухостойный период. В связи с этим своевременно не оказывается ветеринарная терапевтическая помощь. В ходе исследований так же было установлено, что у коров у которых диагностировали различные формы мастита в сухостойный период, даже после перенесенной терапии, возникали рецидивы.

### **3.2 Технология создания гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного**

В ветеринарии алоэ используется несколько меньше, преимущественно в качестве кормовых добавок для продуктивных и домашних животных, ранозаживляющих и антисептических или косметических средств. Потенциал препаратов алоэ далеко не исчерпан, алоэ и его компоненты обладают противопаразитарной, противовирусной, антимикотической и противоопухолевой активностью, показана также антиартритная активность.

Проблемой при системном использовании цельного алоэ в терапии являются потенциальные побочные эффекты, связанные преимущественно с большим разнообразием лекарственных субстанций алоэ.

При создании наружных лекарственных форм сложность состава действующих веществ затрудняет выбор вспомогательных веществ, поскольку вещества сока алоэ имеют разную химическую природу и различное сродство к растворителям.

Решением указанных проблем может быть либо разделение компонентов и смешение их в нужных пропорциях в среде с заданными физико – химическими свойствами, либо инкапсуляция в том или ином носителе, способном либо дозированно высвобождать действующие вещества, либо целенаправленно доставлять их к органам – мишеням.

Гелиевая форма представляет собой систему амфифильных микрочастиц в гидрофильной протяженной фазе, что позволяет вводить в ее состав как гидрофобные, так и гидрофильные действующие вещества. В силу этого основное внимание в планируемой работе было обращено на получение гелиевых форм.

Работа включала в себя 2 этапа:

1. Получение активного сока алоэ и его фракционирование для нахождения фармакологически активных субстанций.

2. Создание и испытание наружных лекарственных форм, таких, как гели, для использования в качестве ранозаживляющего, противовоспалительного и saniрующего средства.

За основу гелиевых лекарственных форм антисептического, ранозаживляющего и противовоспалительного действия принята рецептура препарата «Септогель», обладающего антисептическим действием.

Рецептура включает в себя гидрофильные и гидрофобные действующие вещества, в качестве мицеллообразователя содержит Cremophor EL, растворителем является диметилацетамид или 1-метил-2-пирролидон, в качестве гелиевой основы служит Lutrol F 127, протяженной фазой выступает водный раствор гидрофильных действующих веществ.

Недостатком указанной композиции является то, что она плохо включает в себя высокомолекулярные вещества, особенно белки. Однако основными действующими веществами являются антрахиноны, антроны и хромоны, обладающие анальгетическим, антибактериальным и антивирусным действием, а также хромоны, действующие как противовоспалительные агенты, представляют собой низкомолекулярные соединения, следовательно, можно ожидать, что гелиевая основа будет способна удерживать их в себе. При этом, достоинством гелиевой лекарственной формы является способность впитываться в ткани и переносить внутрь нее действующее вещество.

В силу сказанного выше планировалось получение сока геля алоэ и его компонентов, обладающих указанным терапевтическим действием, и подходящих для включения в гелиевую лекарственную форму. Для этого испытали следующие подходы:

- выделение и концентрирование нативного сока;
- термическая депротеинизация для удаления белков;

– выделение полисахаридов преципитацией этанолом, т.е. как получение самих полисахаридов, так и удаление их из сока;

– последовательная экстракция органическими растворителями.

Получение полуфабриката сока производилось путем измельчения листьев алоэ древовидного на лабораторном блендере Waring с последующим отстаиванием, центрифугированием 1000g 10 минут при 25 °С. Полученный после центрифугирования супернатант фильтровали через бумажный фильтр и использовали для получения ниже следующих препаратов сока.

Препараты сока:

1) Нативный сок, очищенный от взвесей центрифугированием 3000g 20 минут при 4 °С («Препарат сока 1а») или центрифугированием 1000g 20 минут при комнатной температуре («Препарат сока 1б»).

2) Сок, освобожденный от термически денатурируемых примесей (условно депротеинизированный), получен кипячением на водяной бане препарата сока 1а 4 минуты с быстрым охлаждением на водяной бане и доохлаждением при -20 °С и последующим центрифугированием 3000g 20 минут при 4 °С («Препарат сока 2»).

3) Сок депротеинизированный и освобожденный от полисахаридов преципитацией этанолом, получен депротеинизацией препарата сока 1а, к супернатанту добавлен равный объем 95% этанола, далее следовала инкубация около 30 минут при комнатной температуре и центрифугирование 3000g 20 минут при 4 °С. Полученный супернатант высушен на воздухе при 37 °С на стекле («Препарат сока 3»).

4) Сок нативный, освобожденный от полисахаридов преципитацией этанолом, получен добавлением равного объема 95% этанола с последующей инкубацией около 30 минут при комнатной температуре и центрифугированием 3000g 20 минут при 4 °С. Полученный супернатант высушен на воздухе при 37 °С на стекле («Препарат сока 4»).

5) Сок, освобожденный от термически денатурируемых примесей (условно депротеинизированный), получен кипячением на водяной бане 4 минуты с

быстрым охлаждением на водяной бане и доохлаждением при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  и последующим центрифугированием  $3000\text{g}$  20 минут при  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  («Препарат сока 5»).

б) Сок свежий, освобожденный от грубых примесей, получен центрифугированием  $1000\text{g}$  5 минут при  $24\text{ }^{\circ}\text{C}$  только что отжатого сока («Препарат сока б»).

Поскольку высушенные препараты могут содержать как водо-, так и органорастворимые компоненты, была исследована их растворимость в воде и 1-метил-2-пирролидоне (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Исследование растворимости высушенных препаратов сока в воде и 1-метил-2-пирролидоне. Обозначения: «3 МП супер» – «Препарат сока 3 МП супер»; «4 МП супер» – «Препарат сока 4 МП супер»; «3 H<sub>2</sub>O супер» – «Препарат сока 3 H<sub>2</sub>O супер»; «4 H<sub>2</sub>O супер» – «Препарат сока 4 H<sub>2</sub>O супер»

Воздушно – сухой остаток препарата сока «Препарат сока 3» тщательно смыт 1-метил-2-пирролидоном в объеме, десятикратно меньшем, чем объем сока, использованного при его получении («Препарат сока 3 супер»).

На стекле остался нерастворенный слой, смытый полностью водой в объеме, десятикратно меньшем, чем объем сока, использованного при его получении («Препарат сока 3 H<sub>2</sub>O супер»).

Воздушно – сухой остаток препарата сока «Препарат сока 4» тщательно смыт 1-метил-2-пирролидоном в объеме, десятикратно меньшем, чем объем сока,

использованного при его получении, однако со стекла снимается нерастворимый в 1-метил-2-пирролидоне материал. Супернатант отобран после осаждения центрифугированием («Препарат сока 4 МП супер»).

Осадок от центрифугирования растворен водой в объеме, десятикратно меньшем, чем объем сока, использованного при его получении, полученным раствором смывает оставшийся на чашке нерастворенный осадок («Препарат сока 4 Н<sub>2</sub>О супер»), при этом пленка на чашке полностью смывается.

Поскольку сок геля достаточно беден антрахинонами и антраценами, которые в основной массе содержатся в клетках обкладки сосудов, произведена экстракция действующих веществ из сока мякоти листа, для чего испытаны различные органические растворители, такие как гексан, хлороформ, ацетонитрил, н - бутанол и диэтиловый эфир.

Экстракцию вели по следующей схеме:

- к трем объемам сока добавляли 1 объем органического растворителя (указанные выше, и в порядке их перечисления), инкубировали при встряхивании на шекере в течение 10 минут при 250 оборотах в минуту;

- водную фазу, не затрагивая интерфазу, переносили в следующую емкость, добавляли 1/3 объема следующего органического растворителя, и повторяли первый этап;

- органический экстракт, не затрагивая интерфазу, переносили в стеклянную емкость и высушивали при 37 °С до воздушно – сухого состояния, полученную на стекле пленку смывали 1-метил-2-пирролидоном;

- водную фазу после экстракции преципитировали равным объемом этанола, как указано выше, и центрифугированием получали осадок и супернатант;

- супернатант высушивали на стекле при 37 °С до воздушно – сухого состояния, полученную пленку смывали последовательно водой и 1-метил-2-пирролидоном.

Для проведения экстракции брали как свежий сок («Препарат сока б»), так и препарат «Препарат сока 2», освобожденный от денатурируемых примесей термически. Получено два ряда экстрактов (Рисунок 6).

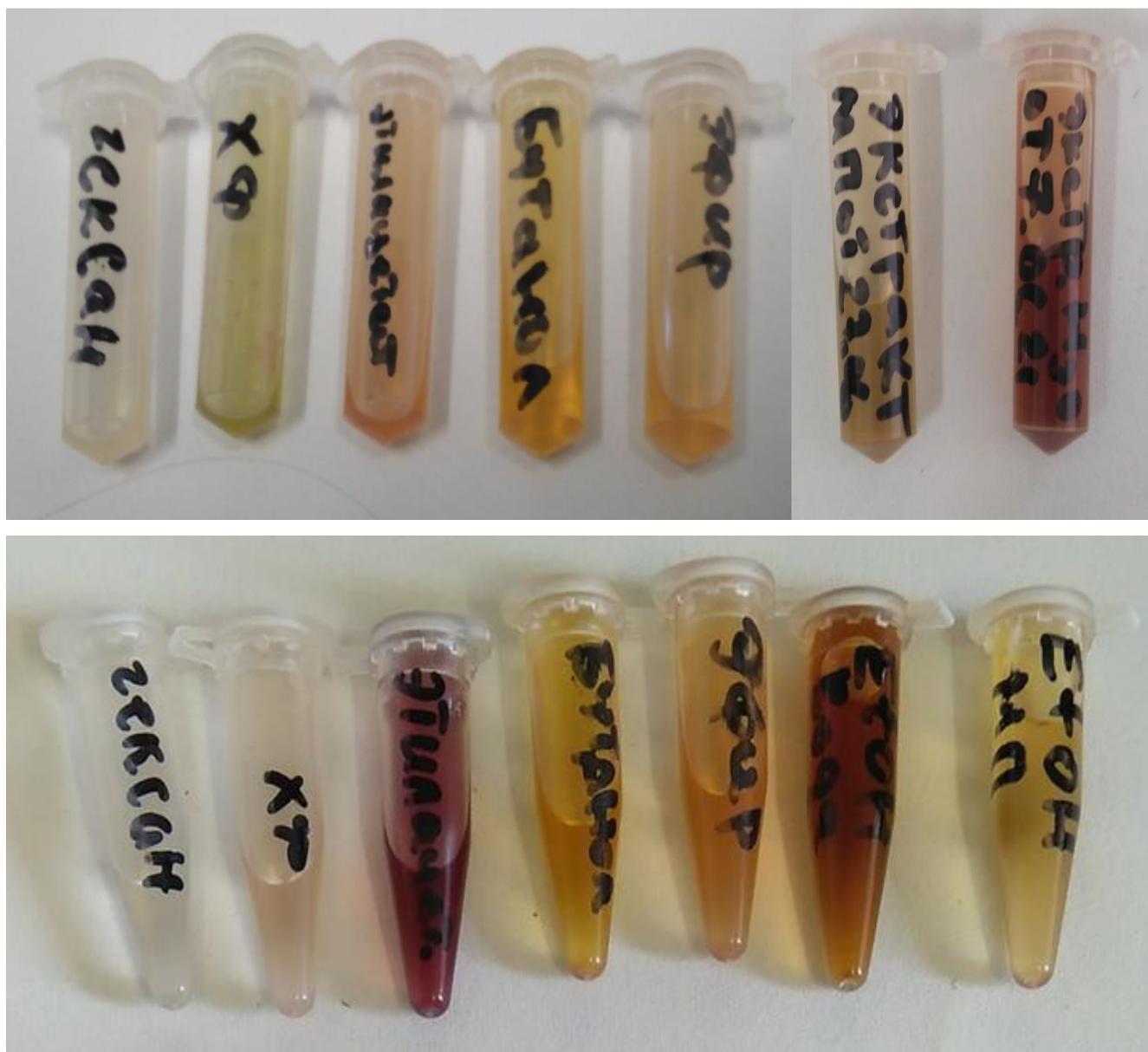


Рисунок 6 – Экстракты сока, полученные экстракцией через гексан, хлороформ, этилацетат, н - бутанол и эфир, а также водо- и 1-метил-2-пирролидон

Следующим этапом было получение гелиевых лекарственных форм.

Приготовление препаратов производили по общей схеме:

– 1,8 г глицерина прогревалось на водяной бане до 60 °С, к глицерину добавлялось 1,7 мл водной фракции<sup>1</sup>, смесь перемешивалась до полного растворения глицерина;

– в смесь при перемешивании вносилось 0,43 г Lutrol F 127, смесь перемешивалась при 60 °С до полного растворения Lutrol F 127 и самопроизвольно медленно охлаждалась до 50 °С;

– отдельно смешивались 0,8 г Cremophor EL и 0,27 г 1-метил-2-пирролидона<sup>2</sup>, полученный раствор вносился в смесь глицерина, Lutrol F 127 и водной фазы, препарат дополнительно перемешивался 15 мин при постепенном охлаждении.

Примечания: <sup>1</sup> - в качестве гидрофильной фазы выступала вода или препарат сока в смеси с глицерином; <sup>2</sup> - в качестве фазы 1-метил-2-пирролидона использовался как сам 1-метил-2-пирролидон, так и раствор сока или метилурацила в 1-метил-2-пирролидоне.

Органическую фракцию готовили с использованием следующих запасных растворов на 1-метил-2-пирролидоне:

А) 2% метилурацил на 1-метил-2-пирролидоне.

Приготовлен по схеме: в 70 г 1-метил-2-пирролидона внесены навески метилурацила (2,02 г) и янтарной кислоты (2 г), смесь перемешивалась до полного растворения на водяной бане при 60 °С, в раствор внесен 20% раствор хлоргексидина биглюконата до 100 мл. Получен раствор «2% МУ - ВП».

Б) 2,9% метилурацил на 1-метил-2-пирролидоне.

Приготовлен по схеме: в 70 г 1-метил-2-пирролидона внесены навески метилурацила (2,02 г) и янтарной кислоты (2 г), смесь перемешивалась до полного растворения на водяной бане при 60 °С. Получен раствор «2,9% МУ - П».

Получен ряд гелиевых препаратов (Таблица 1).

Таблица 1 – Гелиевые препараты, полученные в ходе создания

Гидрофильная фаза с глицерином	Гелиевый препарат 1	Гелиевый препарат 2	Гелиевый препарат 3	Гелиевый препарат 4
		Препарат сока 5 <sup>1</sup>	Препарат сока 5 <sup>1</sup>	Препарат сока 5 <sup>1</sup>
1-метил-2-пирролидоновая фаза	МП <sup>2</sup>	2%МУ - ВП	2,9%МУ - П	Препарат сока 4 МП супер <sup>4</sup>
Cremophor EL	+	+	+	+
Устойчивость к замерзанию при -20°С	н/и <sup>3</sup>	+	+	+

Примечания: <sup>1</sup> - депротеинизированный сок; <sup>2</sup> - 1-метил-2-пирролидон; <sup>3</sup> - не исследовано; <sup>4</sup> - водо- и 1-метил-2-пирролидон - растворимые фракции сухого препарата «Препарат сока 4»

«Гигиенический препарат 1» при попадании на кожу становится прозрачным, капля держится стойко, препарат достаточно быстро впитывается в кожу. При стоянии при 4 °С не расслаивается и не теряет указанных свойств.

«Гигиенический препарат 2» вязкий и достаточно долго сохраняет форму, на коже образует тонкую пленку и довольно быстро впитывается, не стекая быстро.

«Гигиенический препарат 3» образует на коже плотную каплю, текуч (Рисунок 7).

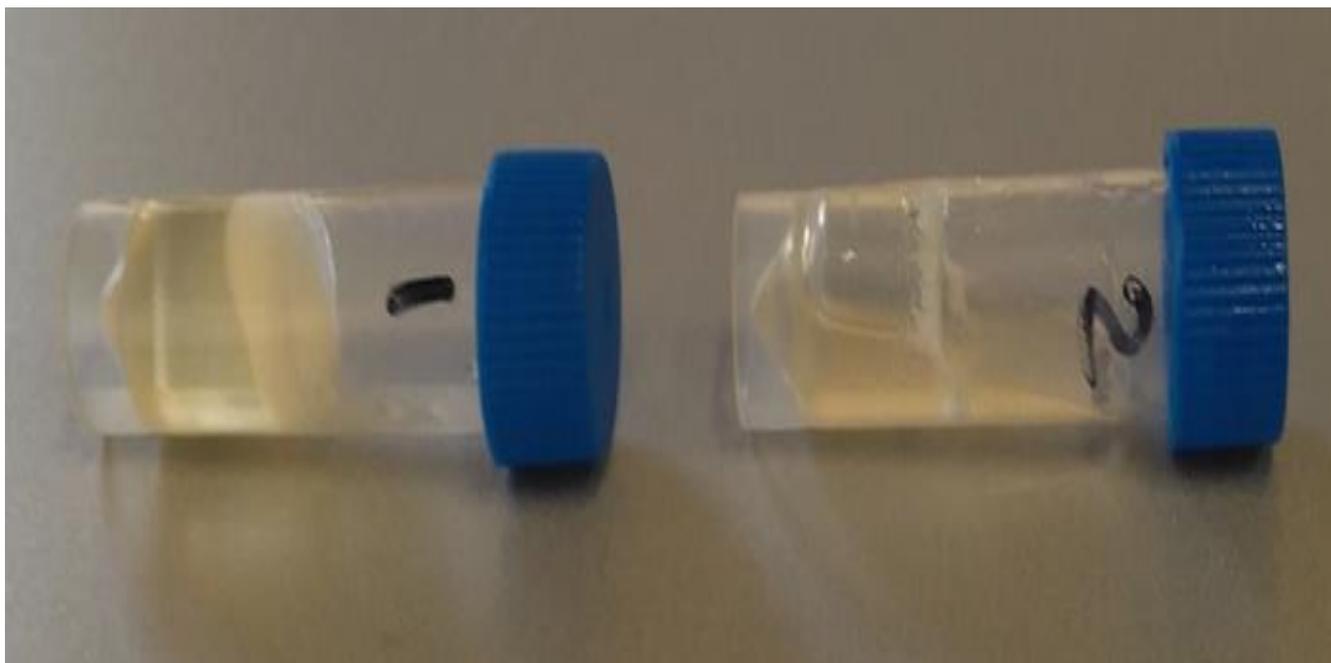


Рисунок 7 – Определение вязкости гигиенических препаратов «Гигиенический препарат 2» (1) и «Гигиенический препарат 3» (2) с 1-метил-2-пирролидоном через минуту после опрокидывания пробирок

«Гигиенический препарат 2» и «Гигиенический препарат 3» помещенные при -20 °С в холодильную камеру не замерзли, но стали существенно менее текучими, однако при последующем размораживании до комнатной температуры их текучесть значительно возросла, но препараты не расслоились и сохранили прозрачность.

«Гигиенический препарат 4», содержащий водную и 1-метил-2-пирролидоновую фазу препарата сока «Препарат сока 4» получается текучим, однако плотно ложится на кожу и быстро впитывается. При замораживании,

оттаивании и хранении при комнатной температуре препарат не расслаивается и не теряет указанных свойств (Рисунок 8).

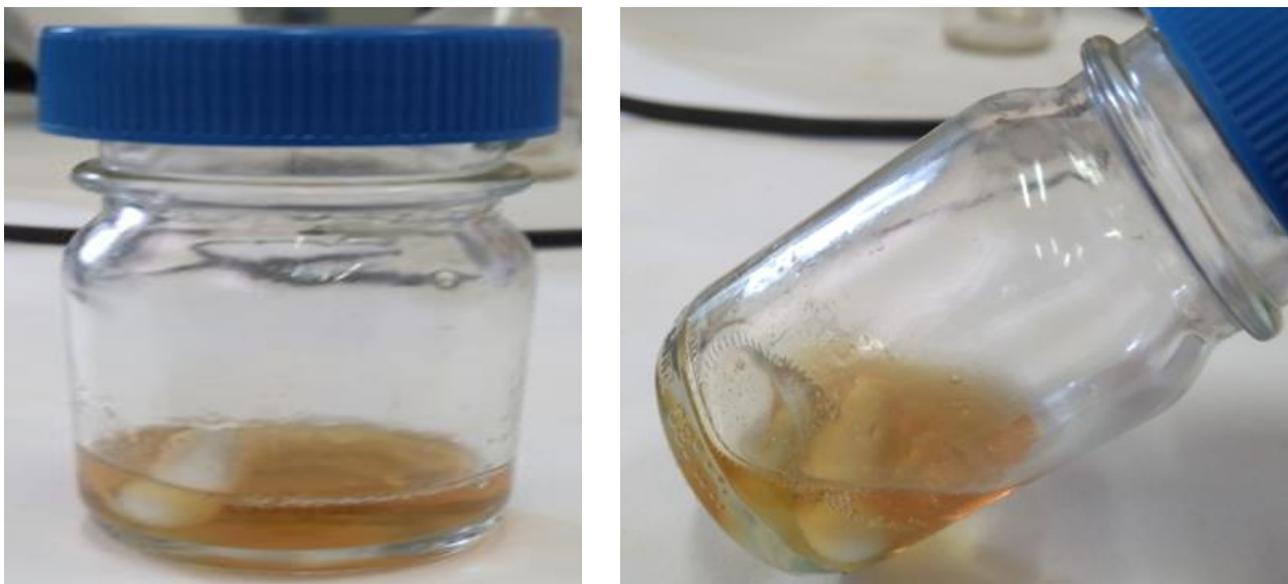


Рисунок 8 – «Гигиенический препарат 4», содержащий водную и 1-метил-2-пирролидоновую фазу препарата сока «Препарат сока 4»

В результате выполнения работ получены сок и компоненты сока геля алоэ, содержащие низко- и высокомолекулярные действующие вещества, на основе которых созданы гелиевые лекарственные формы, предназначенные для наружного применения.

Показано, что в состав гелиевых форм можно вводить как цельный сок алоэ, так и его экстракты. В случае гелиевых форм в состав препарата возможно внесение водонерастворимых компонентов, таких, как метилурацил.

Показана возможность вводить в состав мицеллярных композиций водо- и органорастворимые компоненты сока, однако показано, что водорастворимые компоненты могут быть введены в их состав в ограниченной концентрации. Однако, как концентрации органорастворимых компонентов, так и их сочетания в составе препаратов нуждаются в более точном определении.

Тем не менее, приготовлен ряд гелиевых препаратов, готовых к доклиническому исследованию.

### 3.3 Изучение острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного

На первом этапе изучения острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного исследования проводили на беспородных крысах в возрасте 2 – 3 месяца, массой 200 – 220 г. Каждая опытная и контрольная группа включала в себя 6 животных [109].

При оценке внутрижелудочной токсичности гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного однократно вводили внутрижелудочно крысам в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме. Контрольной группе вводили внутрижелудочно 0,9% раствор натрия хлорида в объеме, соответствующем третьей опытной группе животных 2 мл.

После однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на протяжении 14 дней вели контроль и учет павших опытных животных (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты контроля и учета павших крыс после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

Группа	Доза (мг/кг)	Количество павших крыс после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного через сутки							
		1	2	3	4	5	6	7	14
Первая	6000	0	0	0	0	0	0	0	0
Вторая	8000	0	0	0	0	0	0	0	0
Третья	10000	0	0	0	0	0	0	0	0
Контрольная	10000	0	0	0	0	0	0	0	0

После однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крысам в максимально вводимой дозе, падежа в течение эксперимента не наблюдали. ЛД<sub>100</sub> установить не удалось, ЛД<sub>50</sub> составляет более 10000 мг/кг.

Одним из контролируемых показателей в ходе исследования было проявление симптомов интоксикации. По результатам наблюдения в первой и

второй опытных группах, где крысам вводили однократно внутрижелудочно гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 6000 и 8000 мг/кг симптомов интоксикации не обнаружили. В третьей опытной группе, где введенная внутрижелудочно доза гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного составляла 10000 мг/кг, у испытуемых животных наблюдали угнетенное состояние, симптомы гиподинамии, изменение шерстного покрова. Спустя 1 – 2 часа после введения исследуемого средства отклонения от нормы исчезали, и в дальнейшем опытные животные не отличались от контрольных. В контрольной группе падежа и признаков интоксикации не наблюдали.

В качестве контролируемых физиологических показателей также являлись скорость и характеристика двигательной активности, присутствие или отсутствие судорог, наличие или отсутствие нарушений координации движений, ответ или безразличие на звуковые раздражители, патологическое или физиологически нормальное состояние кожного и шерстного покрова, патологическое или физиологически нормальное состояние видимых слизистых оболочек, органолептические показатели фекальных масс, прием корма (Приложения 4 – 7).

Установили, что однократное внутрижелудочное введение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного опытным животным в максимальной дозировке отрицательно не влияет на физиологические показатели.

Для определения динамики прироста массы тела производили взвешивание опытных и контрольных животных перед введением гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, затем в первые, седьмые и четырнадцатые сутки после введения испытуемого средства и рассчитали процент привеса за 14 дней по отношению к первоначальной массе.

Однократное внутрижелудочное введение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крысам в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг не приводит к изменению динамики прироста массы тела (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика прироста массы тела крыс при однократном внутрижелудочном введении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Опытные животные	Масса (г) после введения через суток				Привес за 14 дней	% к исходной массе тела
		0	1	7	14		
<b>Первая группа (6000 мг/кг)</b>							
1.	Крыса 1	214	218	237	249	35	16,3
2.	Крыса 2	220	225	232	257	37	16,8
3.	Крыса 3	213	221	238	249	36	16,9
4.	Крыса 4	219	226	243	256	37	16,9
5.	Крыса 5	220	223	246	259	39	17,7
6.	Крыса 6	209	213	232	248	39	18,7
	<b>M±m</b>	<b>215,8±4,76</b>	<b>221,0±5,10</b>	<b>238,0±5,97</b>	<b>253,0±5,10</b>	<b>37,2±1,68</b>	<b>17,2±0,90</b>
<b>Вторая группа (8000 мг/кг)</b>							
1.	Крыса 1	219	223	237	253	34	15,5
2.	Крыса 2	217	221	232	256	39	17,9
3.	Крыса 3	213	216	227	251	38	17,8
4.	Крыса 4	218	222	239	253	35	16,0
5.	Крыса 5	212	217	229	248	36	17,0
6.	Крыса 6	214	219	231	247	33	15,4
	<b>M±m</b>	<b>215,5±3,02</b>	<b>219,7±2,94</b>	<b>232,5±4,86</b>	<b>251,3±3,55</b>	<b>35,8±2,43</b>	<b>16,6±1,18</b>
<b>Третья группа (10000 мг/кг)</b>							
1.	Крыса 1	220	223	237	256	36	16,4
2.	Крыса 2	218	225	231	256	38	17,4
3.	Крыса 3	216	219	239	255	39	18,0
4.	Крыса 4	216	223	241	251	35	16,2
5.	Крыса 5	213	219	230	249	36	16,9
6.	Крыса 6	220	227	232	255	35	15,9
	<b>M±m</b>	<b>217,2±2,85</b>	<b>222,7±3,36</b>	<b>235,0±4,83</b>	<b>253,7±3,09</b>	<b>36,5±1,72</b>	<b>16,8±0,83</b>
<b>Контрольная группа</b>							
1.	Крыса 1	212	217	229	246	34	16,0
2.	Крыса 2	220	226	237	256	36	16,4
3.	Крыса 3	213	219	231	248	35	16,4
4.	Крыса 4	215	223	239	252	37	17,2
5.	Крыса 5	211	217	232	247	36	17,0
6.	Крыса 6	213	221	235	246	33	15,5
	<b>M±m</b>	<b>214,0±3,38</b>	<b>220,5±3,74</b>	<b>233,8±4,00</b>	<b>249,2±4,22</b>	<b>35,2±1,54</b>	<b>16,4±0,66</b>

Спустя две недели после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного у исследуемых крыс провели анализ крови (Приложения 8 – 9).

Результаты исследования влияния гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на значимые

гематологические и биохимические показатели крови крыс при однократном внутрижелудочном введении представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Гематологические показатели крови крыс при однократном внутрижелудочном введении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	Первая группа (6000 мг/кг)	Вторая группа (8000 мг/кг)	Третья группа (10000 мг/кг)	Контрольная группа
1.	WBC $\times 10^9/L$	8,8 $\pm$ 0,19	8,6 $\pm$ 0,48	8,7 $\pm$ 0,28	8,8 $\pm$ 0,13
2.	LYM $\times 10^9/L$	6,5 $\pm$ 0,30	6,5 $\pm$ 0,31	6,6 $\pm$ 0,11	6,6 $\pm$ 0,22
3.	MID $\times 10^9/L$	1,4 $\pm$ 0,16	1,3 $\pm$ 0,20	1,3 $\pm$ 0,15	1,4 $\pm$ 0,16
4.	GRA $\times 10^9/L$	1,7 $\pm$ 0,16	1,7 $\pm$ 0,17	1,8 $\pm$ 0,13	1,6 $\pm$ 0,19
5.	LYM, %	77,9 $\pm$ 1,00	78,1 $\pm$ 0,97	78,0 $\pm$ 1,03	77,7 $\pm$ 0,77
6.	MID, %	4,9 $\pm$ 0,70	4,7 $\pm$ 0,35	4,7 $\pm$ 0,52	4,7 $\pm$ 0,36
7.	GRA, %	17,2 $\pm$ 1,07	17,2 $\pm$ 1,09	17,2 $\pm$ 0,70	17,6 $\pm$ 0,79
8.	RBC $\times 10^{12}/L$	8,2 $\pm$ 0,28	8,4 $\pm$ 0,27	8,4 $\pm$ 0,29	8,3 $\pm$ 0,29
9.	HGB, g/L	131,5 $\pm$ 8,57	132,8 $\pm$ 6,88	131,8 $\pm$ 8,43	132,2 $\pm$ 9,94
10.	HCT, %	43,5 $\pm$ 1,50	43,5 $\pm$ 0,99	43,5 $\pm$ 0,75	43,4 $\pm$ 0,82
11.	MCV, fl	51,0 $\pm$ 0,66	51,3 $\pm$ 1,43	52,0 $\pm$ 1,15	52,2 $\pm$ 1,03
12.	MCH, Pg	16,2 $\pm$ 0,53	16,3 $\pm$ 0,32	16,2 $\pm$ 0,36	16,3 $\pm$ 0,31
13.	MCHC, g/L	313,7 $\pm$ 3,23	313,7 $\pm$ 2,27	314,3 $\pm$ 2,17	313,0 $\pm$ 1,99
14.	RDWc, fl	17,9 $\pm$ 1,06	17,4 $\pm$ 0,60	17,6 $\pm$ 0,55	17,2 $\pm$ 0,32

Таблица 5 – Биохимические показатели крови крыс при однократном внутрижелудочном введении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	Первая группа (6000 мг/кг)	Вторая группа (8000 мг/кг)	Третья группа (10000 мг/кг)	Контрольная группа
1.	АЛТ, Е/л	65,2 $\pm$ 2,19	65,6 $\pm$ 2,21	65,8 $\pm$ 2,82	65,5 $\pm$ 2,38
2.	АСТ, Е/л	56,7 $\pm$ 2,55	55,2 $\pm$ 3,33	55,2 $\pm$ 3,39	55,8 $\pm$ 2,31
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	266,0 $\pm$ 3,86	266,0 $\pm$ 2,73	265,1 $\pm$ 3,13	265,9 $\pm$ 2,43
4.	Мочевина, ммоль/л	7,4 $\pm$ 0,30	7,4 $\pm$ 0,35	7,5 $\pm$ 0,28	7,4 $\pm$ 0,20
5.	Креатинин, ммоль/л	46,0 $\pm$ 2,74	46,1 $\pm$ 2,38	46,2 $\pm$ 2,45	46,1 $\pm$ 2,71
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,3 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,03	0,3 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,02
7.	Белок общий, г/л	74,7 $\pm$ 2,43	73,9 $\pm$ 3,39	74,9 $\pm$ 3,09	74,3 $\pm$ 2,1
8.	Альбумин, г/л	34,9 $\pm$ 3,64	35,6 $\pm$ 3,52	35,8 $\pm$ 3,47	35,8 $\pm$ 2,08
9.	Глобулин, г/л	44,9 $\pm$ 3,14	44,4 $\pm$ 3,57	45,1 $\pm$ 2,06	45,2 $\pm$ 2,22

В ходе эксперимента установили, что однократное внутрижелудочное введение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крысам в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг отрицательного влияния на показатели крови животных не оказывает. Достоверных различий между контрольной и опытными группами не обнаружили.

В связи с отсутствием патологических изменений в контролируемых показателях участвующих в опыте крыс их убой для оценки состояния внутренних органов из гуманных соображений не осуществляли.

Подводя результаты эксперимента по оценке острой внутрижелудочной токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на крысах выявили, что при однократном внутрижелудочном введении исследуемого средства в максимально возможной дозе не возникает нарушений физиологических функций и гибели животных, так же не обнаружено статистически достоверных изменений показателей крови и динамики прироста массы тела.

На основании выше сказанного, можно сделать вывод, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает общетоксического действия на крыс при его внутрижелудочном введении.

При оценке накожной токсичности гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного наносили крысам на предварительно выстриженный участок кожи спины размером 4x4 сантиметра в дозах 6000 мг/кг (в объеме 0,6 мл (3000 мг/кг) двукратно в течение 2 часов), 8000 мг/кг (в объеме 0,8 мл (4000 мг/кг) двукратно в течение 2 часов) и 10000 мг/кг (в объеме 1 мл (5000 мг/кг) двукратно в течение 2 часов). После чего крыс помещали в индивидуальные домики на 4 часа. После окончания опыта исследуемое средство смывали тёплой водой.

Сразу после накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного контролировали проявление симптомов интоксикации у животных в опыте.

По результатам наблюдения установили, что во всех трех опытных группах, где животным однократно накожно наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме симптомов интоксикации не обнаружили. В контрольной группе, где крысам однократно накожно наносили 0,9% раствор натрия хлорида в максимальной дозе, падежа и признаков интоксикации не наблюдали.

После однократного накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на протяжении 14 дней вели контроль и учет павших опытных животных (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты контроля и учета павших крыс после однократного накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

Группа	Доза (мг/кг)	Количество павших крыс после однократного накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного через сутки							
		1	2	3	4	5	6	7	14
Первая	6000	0	0	0	0	0	0	0	0
Вторая	8000	0	0	0	0	0	0	0	0
Третья	10000	0	0	0	0	0	0	0	0
Контрольная	10000	0	0	0	0	0	0	0	0

После однократного накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крысам в максимально наносимой дозе падежа в течение эксперимента не наблюдали. ЛД<sub>100</sub> установить не удалось, ЛД<sub>50</sub> составляет более 10000 мг/кг.

При оценке накожной токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного также контролировали следующие физиологические показатели: скорость и характеристика двигательной активности, присутствие или отсутствие судорог, наличие или отсутствие нарушений координации движений, ответ или безразличие на звуковые раздражители, патологическое или физиологически нормальное состояние

кожного и шерстного покрова, патологическое или физиологически нормальное состояние видимых слизистых оболочек, органолептические показатели фекальных масс, прием корма (Приложения 10 – 13).

Было установлено, что однократное накожное нанесение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного опытным животным в максимально возможной дозе не приводит к нарушениям физиологических функций.

На 14 день после однократного накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного у исследуемых крыс провели анализ крови (Приложения 14 – 15).

Результаты влияния гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на значимые гематологические показатели крови крыс при однократном накожном нанесении представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Гематологические показатели крови крыс при однократном накожном нанесении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	1 группа (6000 мг/кг)	2 группа (8000 мг/кг)	3 группа (10000 мг/кг)	Контрольная группа
1.	WBC $\times 10^9/L$	8,8 $\pm$ 0,09	8,7 $\pm$ 0,21	8,8 $\pm$ 0,13	8,8 $\pm$ 0,11
2.	LYM $\times 10^9/L$	6,7 $\pm$ 0,32	6,6 $\pm$ 0,17	6,6 $\pm$ 0,16	6,6 $\pm$ 0,16
3.	MID $\times 10^9/L$	1,3 $\pm$ 0,15	1,4 $\pm$ 0,09	1,4 $\pm$ 0,09	1,4 $\pm$ 0,08
4.	GRA $\times 10^9/L$	1,7 $\pm$ 0,08	1,7 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,12	1,7 $\pm$ 0,13
5.	LYM, %	78,1 $\pm$ 1,57	78,3 $\pm$ 1,26	78,1 $\pm$ 1,25	78,1 $\pm$ 1,05
6.	MID, %	4,8 $\pm$ 0,34	4,7 $\pm$ 0,31	4,8 $\pm$ 0,49	4,8 $\pm$ 0,23
7.	GRA, %	17,1 $\pm$ 1,62	17,1 $\pm$ 1,38	17,1 $\pm$ 1,34	17,1 $\pm$ 1,16
8.	RBC $\times 10^{12}/L$	8,3 $\pm$ 0,25	8,4 $\pm$ 0,2	8,4 $\pm$ 0,41	8,5 $\pm$ 0,23
9.	HGB, g/L	132,3 $\pm$ 5,89	132,7 $\pm$ 6,32	132,5 $\pm$ 4,54	132,3 $\pm$ 2,27
10.	HCT, %	44,2 $\pm$ 1,97	44,1 $\pm$ 2,42	44,0 $\pm$ 1,85	44,3 $\pm$ 1,43
11.	MCV, fl	51,8 $\pm$ 0,79	51,5 $\pm$ 2,07	51,0 $\pm$ 1,76	51,0 $\pm$ 1,63
12.	MCH, Pg	16,3 $\pm$ 0,41	15,9 $\pm$ 0,38	15,9 $\pm$ 0,30	15,9 $\pm$ 0,42
13.	MCHC, g/L	313,5 $\pm$ 2,46	313,2 $\pm$ 2,52	313,2 $\pm$ 2,43	313,0 $\pm$ 1,76
14.	RDWc, fl	17,5 $\pm$ 0,64	17,3 $\pm$ 0,51	17,3 $\pm$ 0,44	17,3 $\pm$ 0,43

Исследование системного действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на значимые биохимические показатели крови крыс при однократном нанесении представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Биохимические показатели крови крыс при однократном нанесении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	1 группа (6000 мг/кг)	2 группа (8000 мг/кг)	3 группа (10000 мг/кг)	Контрольная группа
1.	АЛТ, Е/л	65,3±2,14	65,1±2,62	65,1±1,65	65,0±3,21
2.	АСТ, Е/л	55,2±1,47	55,2±2,54	55,3±2,88	55,1±3,35
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	265,7±3,18	265,6±4,03	265,5±2,59	265,6±3,43
4.	Мочевина, ммоль/л	7,4±0,41	7,5±0,33	7,5±0,31	7,5±0,27
5.	Креатинин, ммоль/л	46,2±2,61	46,1±2,64	46,2±1,82	46,3±1,8
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,3±0,01	0,3±0,02	0,3±0,03	0,3±0,03
7.	Белок общий, г/л	74,3±1,82	74,4±2,21	74,8±3,11	74,7±0,75
8.	Альбумин, г/л	35,2±3,41	35,3±1,85	35,2±2,76	35,5±2,29
9.	Глобулин, г/л	45,3±2,15	45,9±2,11	45,3±2,14	45,1±2,18

В результате проведенных исследований установлено, что однократное нанесение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг негативного воздействия на показатели крови животных не оказывает. Достоверных различий между контрольной и опытными группами не обнаружили.

Убой для оценки состояния внутренних органов участвующих в опыте крыс не осуществляли, так как отсутствовали патологические изменения в контролируемых показателях.

Для определения динамики прироста массы тела производили взвешивание опытных и контрольных животных перед нанесением гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, затем в первые, седьмые и четырнадцатые сутки после нанесения испытуемого средства и рассчитали процент привеса за 14 дней по отношению к первоначальной массе.

Однократное накожное нанесение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крысам в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг не приводит к изменению динамики прироста массы тела (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика прироста массы тела крыс при однократном накожном нанесении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Опытные животные	Масса (г) после нанесения через суток				Привес за 14 дней	% к исходной массе тела
		0	1	7	14		
<b>1 группа (6000 мг/кг)</b>							
1.	Крыса 1	220	227	239	256	36	16,4
2.	Крыса 2	218	223	241	253	35	16,0
3.	Крыса 3	220	225	242	256	36	16,4
4.	Крыса 4	213	217	238	250	37	17,4
5.	Крыса 5	213	216	233	249	36	16,9
6.	Крыса 6	220	223	242	255	35	15,9
	<b>M±m</b>	<b>217,3±3,61</b>	<b>221,8±4,62</b>	<b>239,2±3,60</b>	<b>253,2±3,21</b>	<b>35,8±0,79</b>	<b>16,5±0,59</b>
<b>2 группа (8000 мг/кг)</b>							
1.	Крыса 1	216	220	231	254	38	17,6
2.	Крыса 2	213	218	237	250	37	17,4
3.	Крыса 3	217	220	237	252	35	16,1
4.	Крыса 4	217	221	239	254	37	17,0
5.	Крыса 5	215	219	236	250	35	16,2
6.	Крыса 6	219	227	241	254	35	16,0
	<b>M±m</b>	<b>216,2±2,14</b>	<b>220,8±3,35</b>	<b>236,8±3,54</b>	<b>252,3±2,06</b>	<b>36,2±1,39</b>	<b>16,7±0,74</b>
<b>3 группа (10000 мг/кг)</b>							
1.	Крыса 1	213	216	229	248	35	16,4
2.	Крыса 2	212	218	231	248	36	17,0
3.	Крыса 3	212	215	228	247	35	16,5
4.	Крыса 4	214	222	232	251	37	17,3
5.	Крыса 5	213	219	234	248	35	16,4
6.	Крыса 6	215	218	229	249	34	15,8
	<b>M±m</b>	<b>213,2±1,23</b>	<b>218,0±2,57</b>	<b>230,5±2,37</b>	<b>248,5±1,45</b>	<b>35,3±1,08</b>	<b>16,6±0,55</b>
<b>Контрольная группа</b>							
1.	Крыса 1	218	223	241	255	37	17,0
2.	Крыса 2	219	222	237	254	35	16,0
3.	Крыса 3	218	224	239	252	34	15,6
4.	Крыса 4	214	219	241	251	37	17,3
5.	Крыса 5	214	221	238	252	38	17,7
6.	Крыса 6	212	218	235	246	34	16,0
	<b>M±m</b>	<b>215,8±3,00</b>	<b>221,2±2,43</b>	<b>238,5±2,46</b>	<b>251,7±3,30</b>	<b>35,8±1,81</b>	<b>16,6±0,89</b>

В результате эксперимента установили, что клиническая картина интоксикации животных, получавших на кожу гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, практически не отличалась от контроля. Животные были активны, подвижны, хорошо принимали корм. Гибели животных не отмечалось. Не наблюдалось покраснения кожи, расчесов, отека, утолщения кожной складки. Накожное нанесение исследуемого средства в максимальных дозах не приводит к статистически достоверному изменению показателей крови, а также динамики прироста массы тела. Кроме того, данное средство не вызывает раздражения кожи и не способно проникать через кожу в концентрациях, вызывающих отравление.

На основании выше сказанного, можно заключить, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает общетоксического действия на крыс при накожном его нанесении.

На следующем этапе изучения острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного исследования проводили на белых нелинейных мышах в возрасте 2 – 2,5 месяца, массой 20 – 22г. Каждая опытная и контрольная группа включала в себя 6 животных.

При оценке внутрижелудочной токсичности гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного мышам внутрижелудочно получали исследуемое средство в следующих дозах: 6000, 8000, и 10000 мг/кг. Контрольной группе лабораторных животных вводили однократно внутрижелудочно 0,9% раствор натрия хлорида в объеме, соответствующем третьей опытной группе животных 0,2 мл.

В течение 14 дней вели наблюдение за проявлением симптомов интоксикации после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного мышам. В первой и второй опытных группах, где однократно вводимые внутрижелудочно дозы исследуемого средства составляли 6000 и 8000 мг/кг симптомов интоксикации не обнаружили. В третьей опытной группе, где однократно вводимая внутрижелудочно доза гигиенического средства на основе биологически-активных

веществ алоэ древовидного составляла 10000 мг/кг, у испытуемых животных наблюдали угнетенное состояние, симптомы гиподинамии, изменение шерстного покрова. Спустя 1 – 2 часа после введения исследуемого средства отклонения от нормы исчезали, и в дальнейшем опытные животные не отличались от контрольных. В контрольной группе, где мышам однократно внутрижелудочно вводили 0,9% раствор натрия хлорида в максимальной дозе, падежа и признаков интоксикации не обнаружили.

После однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного мышам на протяжении 14 дней ввели контроль и учет павших опытных животных (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты контроля и учета павших мышей после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

Группа	Доза (мг/кг)	Количество павших мышей после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного через сутки							
		1	2	3	4	5	6	7	14
Первая	6000	0	0	0	0	0	0	0	0
Вторая	8000	0	0	0	0	0	0	0	0
Третья	10000	0	0	0	0	0	0	0	0
Контрольная	10000	0	0	0	0	0	0	0	0

Как следует из данных таблицы, после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного мышам в максимально вводимой дозе падежа в течение эксперимента не наблюдали. ЛД<sub>100</sub> установить не удалось, ЛД<sub>50</sub> составляет более 10000 мг/кг.

У мышей после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного контролировали следующие физиологические показатели: скорость и характеристика двигательной активности, присутствие или отсутствие судорог,

наличие или отсутствие нарушений координации движений, ответ или безразличие на звуковые раздражители, патологическое или физиологически нормальное состояние кожного и шерстного покрова, патологическое или физиологически нормальное состояние видимых слизистых оболочек, органолептические показатели фекальных масс, прием корма (Приложения 16 – 19).

Было установлено, что однократное внутрижелудочное введение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного мышам в максимальной дозе не приводит к нарушениям физиологических функций.

Спустя две недели после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного было проведено вскрытие белых нелинейных мышей, участвующих в опыте.

Во время вскрытия морфологических отклонений при макроскопическом исследовании состояния внутренних органов не обнаружили. Серозные покровы брюшной полости влажные, блестящие, слегка розоватые. Желудок размещен в левой части брюшной полости (живота). Наполнен кормовыми массами. Тонкий отдел кишечника с поверхности гладкий, блестящий, бледно – розового цвета. Слизистая оболочка бледно – розового цвета на всем протяжении. Печень расположена в правой половине брюшной полости, равномерно окрашена, темно – буровато – красного цвета, упругой консистенции, поверхность гладкая, блестящая, состоит из четырех долей. Между внутренней левой долей и правой находится наполненный желчный пузырь. Края печени заострены. Поджелудочная железа расположена позади и кнаружи от желудка, в брыжейке, бледно – розового цвета, состоит из двух долей. Селезенка расположена в левой, частично в средней части брюшной полости. Темно – вишневого цвета, удлиненной трехгранной формы, края заостренные, капсула тонкая, гладкая, блестящая. Почки расположены по обе стороны позвоночника забрюшинно, бобовидной формы. На разрезе граница коркового и мозгового слоя ясно выражена.

Было произведено взвешивание органов мышей, участвующих в эксперименте, и произведен расчет их коэффициентов в зависимости от однократно внутрижелудочно вводимой дозы гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (Приложение 20).

Результаты взвешивания внутренних органов и их коэффициенты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Масса органов мышей и их коэффициенты в зависимости от однократно внутрижелудочно вводимой дозы гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

Орган	Показатель	1 группа (6000 мг/кг)	2 группа (8000 мг/кг)	3 группа (10000 мг/кг)	Контрольная группа
<b>Общая масса животного</b>		23,9±0,23	24,1±0,22	24,5±0,45	23,9±0,31
<b>Печень</b>	<b>Масса</b>	1,4±0,02	1,4±0,03	1,5±0,03	1,4±0,02
	<b>Коэффициент</b>	5,9±0,08	5,9±0,08	5,9±0,10	6,0±0,09
<b>Почка</b>	<b>Масса</b>	0,3±0,02	0,3±0,02	0,3±0,01	0,3±0,01
	<b>Коэффициент</b>	1,4±0,06	1,4±0,07	1,4±0,05	1,4±0,04
<b>Селезенка</b>	<b>Масса</b>	0,2±0,01	0,2±0,01	0,2±0,01	0,2±0,01
	<b>Коэффициент</b>	0,7±0,03	0,7±0,02	0,7±0,03	0,7±0,04
<b>Сердце</b>	<b>Масса</b>	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01
	<b>Коэффициент</b>	0,5±0,02	0,5±0,03	0,5±0,01	0,5±0,02

Установили, что однократное внутрижелудочное введение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме белым нелинейным мышам не оказывает отрицательного влияния на весовые коэффициенты внутренних органов. Достоверных различий между контрольной и опытными группами не обнаружили.

В таблице 12 продемонстрированы результаты динамики прироста массы тела у мышей после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме.

В ходе анализа табличных данных установили, что однократное внутрижелудочное введение исследуемого средства в различных дозировках не

оказывало статистически значимого влияния на привесы у мышей. Достоверных различий между контрольной и опытными группами не обнаружили.

Таблица 12 – Динамика прироста массы тела мышей при однократном внутрижелудочном введении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Опытные животные	Масса (г) после введения через суток				Привес за 14 дней	% к исходной массе тела
		0	1	7	14		
<b>1 группа (6000 мг/кг)</b>							
1.	Мышь 1	20,7	21,1	21,9	23,8	3,1	15,0
2.	Мышь 2	20,6	20,9	21,7	23,8	3,2	15,5
3.	Мышь 3	20,8	21,2	22,1	24,2	3,4	16,3
4.	Мышь 4	20,1	20,9	21,8	23,6	3,5	17,4
5.	Мышь 5	20,5	21,3	22,1	23,7	3,2	15,6
6.	Мышь 6	20,6	21,0	22,1	24,0	3,4	16,5
	<b>M±m</b>	<b>20,6±0,25</b>	<b>21,1±0,17</b>	<b>22,0±0,18</b>	<b>23,9±0,23</b>	<b>3,3±0,16</b>	<b>16,1±0,90</b>
<b>2 группа (8000 мг/кг)</b>							
1.	Мышь 1	20,6	21,2	22,7	24,0	3,4	16,5
2.	Мышь 2	20,5	21,0	22,3	24,1	3,6	17,5
3.	Мышь 3	20,9	21,6	22,8	24,3	3,4	16,3
4.	Мышь 4	20,6	21,2	22,3	24,1	3,5	17,0
5.	Мышь 5	20,9	21,5	22,9	24,2	3,3	15,8
6.	Мышь 6	20,2	20,7	21,9	23,7	3,5	17,3
	<b>M±m</b>	<b>20,6±0,28</b>	<b>21,2±0,34</b>	<b>22,5±0,40</b>	<b>24,1±0,22</b>	<b>3,5±0,40</b>	<b>16,8±0,70</b>
<b>3 группа (10000 мг/кг)</b>							
1.	Мышь 1	21,5	22,0	23,1	25	3,5	16,3
2.	Мышь 2	21,3	21,9	22,8	24,9	3,6	16,9
3.	Мышь 3	20,7	21,3	23,1	24,3	3,6	17,4
4.	Мышь 4	20,7	21,2	22,3	23,9	3,2	15,4
5.	Мышь 5	20,9	21,3	23,1	24,2	3,3	15,8
6.	Мышь 6	21,3	21,8	22,9	24,7	3,4	16,0
	<b>M±m</b>	<b>21,1±0,36</b>	<b>21,6±0,37</b>	<b>22,9±0,33</b>	<b>24,5±0,45</b>	<b>3,4±0,17</b>	<b>16,3±0,77</b>
<b>Контрольная группа</b>							
1.	Мышь 1	20,2	20,5	21,9	23,8	3,6	17,8
2.	Мышь 2	20,3	20,7	21,8	23,5	3,2	15,8
3.	Мышь 3	20,8	21,2	22,8	24,2	3,4	16,3
4.	Мышь 4	20,4	20,9	21,7	23,8	3,4	16,7
5.	Мышь 5	20,8	21,3	23,1	24,3	3,5	16,8
6.	Мышь 6	20,3	20,8	22,0	23,9	3,6	17,7
	<b>M±m</b>	<b>20,5±0,28</b>	<b>20,9±0,32</b>	<b>22,2±0,61</b>	<b>23,9±0,31</b>	<b>3,5±0,16</b>	<b>16,9±0,82</b>

В результате эксперимента по оценке острой внутрижелудочной токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на белых нелинейных мышах можно сделать вывод, что при

однократном внутрижелудочном введении исследуемого средства в максимально возможной дозе нарушений физиологических функций и гибели животных не установлено. Однократное внутрижелудочное введение исследуемого средства в дозах 6000, 8000 и 10000 мг/кг по лекарственной форме не оказывает статистически значимого влияния на относительные привесы массы тела у мышей и на морфологическую структуру внутренних органов, а также массовые коэффициенты исследуемых органов не отличаются от контрольных.

На основании выше сказанного можно заключить, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает общетоксического действия на крыс и мышей при его внутрижелудочном введении и накожном нанесении.

### **3.4 Оценка субхронической токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного**

Оценку субхронической токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного проводили на беспородных крысах в возрасте 2 – 3 месяца, массой 200 – 220 г. Каждая опытная и контрольная включала в себя 15 животных [106, 109].

Крысам первой опытной группы накожно ежедневно на протяжении двух недель наносили на предварительно выстриженный участок кожи спины размером 4х4 сантиметра гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозе 5000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 1,0 мл (5000 мг/кг) однократно ежедневно), что соответствовало максимальной терапевтической дозе, рекомендуемой для клинических испытаний; второй группе – 25000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 1,0 мл (5000 мг/кг) пятикратно в течение 4 часов), что соответствовало пятикратной терапевтической дозе. Крысам относящихся к контрольной группе накожно наносили 0,9% раствор натрия хлорида в пятикратной терапевтической дозе или 5 мл.

При проведении опыта по определению субхронической токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крыс исследовали по следующим показателям: наличие или

отсутствие гибели животных в опыте, наличие или отсутствие симптомов интоксикации, габитус, поведенческие реакции, динамика прироста массы тела.

Для контроля проявления симптомов интоксикации, изменение габитуса, проявление нетипичных поведенческих реакций и возможного наличия падежа опытных животных в результате ежедневного на протяжении 14 дней кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного осуществляли тщательный клинический осмотр крыс. Животных участвующих в эксперименте исследовали ежедневно в клетках и тщательный поголовный осмотр проводили на первые, седьмые, двадцать первые и тридцатые сутки после начала опыта.

По результатам клинического осмотра на протяжении 30 дней установили, что курсовое кожное нанесение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме не оказывает отрицательного влияния на контролируемые физиологические показатели. На протяжении всего опыта крысы, которым наносили исследуемое средство не отличались от контрольных.

Из каждой сформированной группы у 5-ти крыс проводили забор крови для дальнейшего исследования по ряду общих и биохимических показателей за 24 часа перед первым нанесением и через четырнадцать и тридцать суток после первого кожного нанесения исследуемого средства (Приложения 21 – 22).

Также проводили биохимический анализ мочи у всех животных за 24 часа перед первым нанесением и через четырнадцать и тридцать суток после первого кожного нанесения исследуемого средства (Приложение 23).

Изучали влияние курсового кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ на значимые гематологические и биохимические показатели крови крыс.

При анализе биохимических показателей мочи обращали внимание на изменения рН и относительной плотности мочи.

Показатели сыворотки крови, а также показатели мочи представлены в таблицах 13 – 15.

Таблица 13 – Гематологические показатели крови крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 45)

№	Показатели	День эксперимента								
		За 24 часа до начала эксперимента			Через 14 дней			Через 30 дней		
		1 группа	2 группа	Контроль	1 группа	2 группа	Контроль	1 группа	2 группа	Контроль
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,8±0,19	8,7±0,42	8,7±0,17	8,7±0,14	8,6±0,36	8,7±0,16	8,8±0,14	8,7±0,29	8,7±0,19
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,5±0,47	6,7±0,24	6,6±0,23	6,6±0,39	6,6±0,33	6,5±0,27	6,5±0,26	6,6±0,39	6,6±0,32
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,5±0,33	1,5±0,34	1,6±0,41	1,5±0,42	1,5±0,21	1,5±0,21	1,4±0,23	1,5±0,23	1,4±0,14
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,7±0,15	1,6±0,26	1,7±0,22	1,7±0,20	1,8±0,1	1,7±0,20	1,8±0,12	1,8±0,16	1,8±0,19
5.	LYM, %	78,7±1,15	78,2±1,57	77,9±2,07	78,3±1,73	78,7±1,17	78,6±0,63	78,5±1,03	78,5±0,84	78,5±1,03
6.	MID, %	5,0±0,61	4,9±0,6	5,1±0,64	4,9±0,30	4,9±0,27	4,9±0,34	4,9±0,38	4,9±0,39	4,9±0,34
7.	GRA, %	16,3±1,59	17,0±1,56	17,0±1,74	16,7±1,92	16,4±1,01	16,5±0,94	16,6±0,98	16,8±0,68	16,6±1,11
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,6±0,39	7,7±0,38	7,5±0,36	7,7±0,41	7,6±0,40	7,4±0,34	7,5±0,42	7,6±0,33	7,5±0,3
9.	HGB, g/L	134,2±4,34	134,6±2,99	135,8±3,56	135,8±3,56	135,8±2,39	135,4±2,08	135,6±3,99	135,2±2,84	135,6±4,36
10.	MCHC, g/L	313,6±4,09	313,0±3,62	313,0±2,92	313,0±1,97	313,4±2,58	313,8±2,39	314,0±3,40	313,2±3,45	313,4±2,42
11.	MCH, Pg	16,1±0,77	16,6±0,67	16,8±0,88	16,9±0,77	17,1±1,11	17,1±1,15	17,3±0,69	17,5±1,1	17,2±0,82
12.	MCV, Fl	52,2±2,04	52,2±2,04	51,4±1,42	51,6±1,42	51,8±2,04	51,4±1,42	51,4±2,08	51,2±1,62	51,6±2,26
13.	HCT, %	44,6±1,89	44,1±1,09	44,0±1,15	44,3±1,09	44,7±0,57	44,6±1,19	44,2±0,89	44,5±0,58	44,4±1,14
14.	RDWc, Fl	17,3±1,04	17,4±0,86	17,2±1,05	17,0±0,84	17,0±0,86	17,2±0,65	17,3±0,82	17,3±0,90	17,3±0,86

Таблица 14 – Биохимические показатели крови крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 45)

№	Показатели	День эксперимента								
		За 24 часа до начала эксперимента			Через 14 дней			Через 30 суток		
		1 группа	2 группа	Контроль	1 группа	2 группа	Контроль	1 группа	2 группа	Контроль
1.	АЛТ, Е/л	65,6±3,94	65,8±3,92	65,9±3,47	65,4±2,06	65,6±4,20	65,7±3,29	65,6±1,84	65,7±3,37	65,5±3,48
2.	АСТ, Е/л	55,8±2,03	55,9±3,16	55,7±2,73	55,9±1,88	55,8±3,02	55,6±2,28	55,3±2,9	55,2±3,2	55,7±1,98
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	265,1±3,85	265,5±4,20	265,9±4,79	265,7±2,9	265,5±3,27	266,3±3,36	266,0±4,56	266,2±1,92	266,5±3,9
4.	Мочевина, ммоль/л	7,5±0,46	7,4±0,37	7,5±0,40	7,5±0,50	7,4±0,42	7,3±0,42	7,4±0,55	7,3±0,33	7,3±0,37
5.	Креатинин, ммоль/л	46,4±1,11	46,4±2,70	46,5±1,10	46,6±1,09	46,5±1,77	45,2±2,48	45,7±2,22	45,4±2,06	45,1±1,99
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,3±0,02	0,3±0,01	0,3±0,03	0,3±0,02	0,3±0,01	0,3±0,02	0,3±0,03	0,3±0,03	0,3±0,02
7.	Белок общий, г/л	75,3±2,85	75,6±3,35	75,8±4,57	75,9±3,05	75,9±4,27	75,6±4,13	76,1±4,18	75,4±4,29	75,6±4,36
8.	Альбумин, г/л	35,8±3,36	35,8±3,73	35,9±3,55	35,7±4,04	35,7±3,71	35,6±3,52	35,6±3,73	35,9±2,94	35,5±3,28
9.	Глобулин, г/л	45,1±1,89	45,8±2,49	45,4±1,39	45,9±4,77	45,5±2,39	45,8±1,4	45,8±2,03	45,9±4,56	45,7±1,98

Таблица 15 – Показатели мочи крыс до и после курсового кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 45)

№	Показатели	День эксперимента								
		За 24 часа до начала эксперимента			Через 14 дней			Через 30 суток		
		1 группа	2 группа	Контроль	1 группа	2 группа	Контроль	1 группа	2 группа	Контроль
1.	Кровь, Rbc/ $\mu$ L	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
2.	Билирубин, мг/100мл	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
3.	Уробилиноген, мг/100мл	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
4.	Кетон, mg/100ml	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
5.	Белок, мг/100мл	2,0 $\pm$ 0,01	2,0 $\pm$ 0,03	2,1 $\pm$ 0,01	2,1 $\pm$ 0,01	2,1 $\pm$ 0,01	2,1 $\pm$ 0,01	2,0 $\pm$ 0,02	2,0 $\pm$ 0,02	2,1 $\pm$ 0,02
6.	Нитриты	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
7.	pH	6,5 $\pm$ 0,02	6,5 $\pm$ 0,02	6,5 $\pm$ 0,02	6,5 $\pm$ 0,03	6,5 $\pm$ 0,03	6,5 $\pm$ 0,03	6,5 $\pm$ 0,06	6,5 $\pm$ 0,04	6,5 $\pm$ 0,06
8.	Глюкоза, мг/100мл	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
9.	Относительная плотность	1,022 $\pm$ 0,004	1,017 $\pm$ 0,004	1,017 $\pm$ 0,004	1,024 $\pm$ 0,004	1,022 $\pm$ 0,006	1,025 $\pm$ 0,004	1,026 $\pm$ 0,007	1,026 $\pm$ 0,007	1,022 $\pm$ 0,001

Анализируя данные таблиц 13, 14 и 15 установили, что курсовое накожное нанесение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного крысам в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме не оказывает отрицательного влияния на гематологические и биохимические показатели крови, а также на биохимические показатели мочи. На протяжении всего эксперимента изменений рН и относительной плотности мочи не возникало. Достоверного различия между контрольной и опытными группами в течение всего периода эксперимента не установлено.

Определяли показатели центральной нервной системы крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (Приложение 24). Проводили оценку работоспособности животных с помощью метода удержания на горизонтальном стержне и определения двигательной активности (Таблица 16).

Таблица 16 – Показатели центральной нервной системы крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 45)

День эксперимента, сутки	Группа	Вертикальная двигательная активность, 3 мин.	Горизонтальная двигательная активность, с.	Время удержания на стержне, с.
За 24 часа до начала эксперимента	1 группа	6,4±0,27	40,1±0,94	72,0±1,48
	2 группа	6,5±0,28	40,3±0,91	70,4±1,32
	Контрольная	6,4±0,27	40,6±1,04	70,9±1,33
Через 14 дней	1 группа	6,4±0,37	40,5±0,69	71,8±1,50
	2 группа	6,4±0,37	40,9±1,09	70,7±0,89
	Контрольная	6,5±0,38	40,9±0,98	70,1±1,04
Через 30 суток	1 группа	6,4±0,68	40,8±1,36	72,2±2,70
	2 группа	6,6±0,68	41,2±2,04	70,2±1,62
	Контрольная	6,4±0,68	40,0±1,76	69,8±1,04

Результаты динамики прироста массы тела у крыс в субхроническом эксперименте представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика прироста массы тела крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 45)

Опытные животные	Масса (г) после нанесения через суток				Привес за 30 дней	% к исходной массе тела
	0	7	14	30		
<b>1 группа</b>						
Крыса 1	214					
Крыса 2	212					
Крыса 3	213					
Крыса 4	210					
Крыса 5	214					
Крыса 6	212	231	247			
Крыса 7	218	236	252			
Крыса 8	217	241	253			
Крыса 9	209	237	246			
Крыса 10	218	239	253			
Крыса 11	219	238	256	265	46	21,0
Крыса 12	215	237	252	263	48	22,3
Крыса 13	210	232	246	257	47	22,4
Крыса 14	214	231	243	259	45	21,0
Крыса 15	216	233	253	262	46	21,3
<b>M±m</b>	<b>214,1±1,70</b>	<b>235,5±2,53</b>	<b>250,1±3,02</b>	<b>261,2±3,97</b>	<b>46,4±1,42</b>	<b>21,6±0,87</b>
<b>2 группа</b>						
Крыса 1	214					
Крыса 2	218					
Крыса 3	218					
Крыса 4	214					
Крыса 5	217					
Крыса 6	212	231	246			
Крыса 7	209	229	245			
Крыса 8	219	232	253			
Крыса 9	216	241	253			
Крыса 10	210	232	245			
Крыса 11	218	237	253	264	46	21,1
Крыса 12	214	238	251	259	45	21,0
Крыса 13	215	239	252	263	48	22,3
Крыса 14	214	242	251	260	46	21,5
Крыса 15	209	229	249	256	47	22,5
<b>M±m</b>	<b>214,5±1,80</b>	<b>235,0±3,53</b>	<b>249,8±2,38</b>	<b>260,4±3,99</b>	<b>46,4±1,42</b>	<b>21,7±0,85</b>
<b>Контрольная группа</b>						
Крыса 1	218					
Крыса 2	213					
Крыса 3	213					
Крыса 4	212					
Крыса 5	219					
Крыса 6	215	231	251			
Крыса 7	217	236	251			
Крыса 8	217	233	254			
Крыса 9	213	240	252			
Крыса 10	210	229	246			
Крыса 11	209	232	247	257	48	23,0
Крыса 12	216	242	251	263	47	21,8
Крыса 13	217	229	247	262	45	20,7
Крыса 14	210	228	242	256	46	21,9
Крыса 15	211	232	245	257	46	22,0
<b>M±m</b>	<b>214,0±1,75</b>	<b>233,2±3,38</b>	<b>248,6±2,68</b>	<b>259,0±4,03</b>	<b>46,4±1,42</b>	<b>21,9±1,02</b>

Согласно анализу, данных представленных в таблице 16 установили, что показатели центральной нервной системы крыс после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме достоверно не отличались от крыс контрольной группы в течение всего периода эксперимента. Исследуемое средство не оказывает негативного воздействия на поведенческие реакции, а также на показатели динамической и статической работоспособности опытных животных.

Согласно данным представленным в таблице 17, было установлено, что динамика прироста массы тела животных, находящихся в опыте, которым на протяжении 14 дней накожно наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме достоверно не отличалась от крыс контрольной группы.

Для определения массы внутренних органов и подсчета их коэффициентов осуществляли убой крыс ингаляцией эфира по 5 голов из каждой сформированной группы за 24 часа до начала эксперимента, на 14 сутки после первого накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного и на 30 сутки по окончании эксперимента (Приложение 25).

Массовые коэффициенты внутренних органов крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного представлены в таблице 18.

Анализируя данные представленные в таблице 18, установили, что масса внутренних органов и их коэффициенты у крыс, которым на протяжении двух недель накожно наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме не отличались от показателей крыс контрольной группы.

Таблица 18 – Массовые коэффициенты внутренних органов крыс до и после курсового кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 45)

Орган	Показатель	День эксперимента								
		За 24 часа до начала эксперимента			Через 14 дней после начала эксперимента			Через 30 дней после начала эксперимента		
		1 опытная	2 опытная	Контроль	1 опытная	2 опытная	Контроль	1 опытная	2 опытная	Контроль
<b>Общая масса животного</b>		212,6±2,08	216,2±2,55	215,0±4,03	250,2±4,25	248,4±5,25	250,8±3,67	261,2±3,97	260,4±3,99	259,0±4,03
<b>Печень</b>	<b>Масса</b>	11,8±0,20	11,9±0,21	12,1±0,26	13,9±0,35	13,8±0,26	14,0±0,16	14,5±0,33	14,6±0,21	14,5±0,26
	<b>Коэффициент</b>	5,5±0,06	5,5±0,04	5,6±0,04	5,6±0,05	5,6±0,03	5,6±0,03	5,6±0,02	5,6±0,02	5,6±0,03
<b>Почка</b>	<b>Масса</b>	1,8±0,03	1,7±0,03	1,8±0,04	2,0±0,04	2,0±0,06	2,0±0,05	2,1±0,05	2,1±0,05	2,1±0,05
	<b>Коэффициент</b>	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01	0,8±0,01
<b>Селезенка</b>	<b>Масса</b>	1,3±0,04	1,4±0,03	1,3±0,04	1,5±0,04	1,5±0,08	1,6±0,06	1,6±0,07	1,6±0,05	1,5±0,05
	<b>Коэффициент</b>	0,6±0,02	0,6±0,02	0,6±0,02	0,6±0,02	0,6±0,02	0,6±0,02	0,6±0,02	0,6±0,02	2,1±0,05
<b>Сердце</b>	<b>Масса</b>	0,9±0,02	0,9±0,03	0,9±0,06	1,1±0,05	1,0±0,05	1,1±0,04	1,1±0,06	1,1±0,05	1,1±0,03
	<b>Коэффициент</b>	0,4±0,01	0,4±0,01	0,4±0,02	0,4±0,02	0,4±0,02	0,4±0,02	0,4±0,02	0,4±0,01	0,4±0,01

В ходе эксперимента по оценке субхронической токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, установили, что при ежедневном накожном нанесении на протяжении 14 дней исследуемого средства в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме не возникало случаев падежа и симптомов интоксикации, не обнаружили изменений в поведении и габитусе опытных животных.

Курсовое накожное нанесение исследуемого средства в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме не оказывает отрицательного влияния на показатели крови и мочи. Достоверного различия между контрольной и опытными группами в течение всего периода эксперимента не установлено.

В ходе опыта установили, что показатели центральной нервной системы крыс после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме достоверно не отличались от контрольной группы в течение всего периода эксперимента.

У животных в опыте, которым на протяжении 14 дней накожно наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 5000 мг/кг и 25000 мг/кг по лекарственной форме динамика прироста массы тела, достоверно не отличалась от крыс контрольной группы. Массовые коэффициенты органов у опытных животных не отличались от контроля.

На основании выше сказанного можно заключить, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает субхронической токсичности на крыс при курсовом накожном нанесении.

### **3.5 Определение раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного**

Первым этапом в определении раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного был эксперимент по оценке кожно – резорбтивного действия на белых нелинейных

мышьях в возрасте 2 – 2,5 месяца, массой 20 – 22 г. Были сформированы опытная и контрольная группы, которые включали в себя 6 животных [108].

Кожно – резорбтивное действие гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного изучалось в опыте на белых нелинейных мышьях. В данном эксперименте белых нелинейных мышьях опытной группы фиксировали в специальных домиках, а их хвосты погружали на  $\frac{2}{3}$  длины в пробирки с гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, а хвосты группы контроля погружались в 0,9% раствор натрия хлорида. Экспозиции проводили по два часа на протяжении пяти дней. Наблюдали за животными в течение четырнадцати дней от начала эксперимента.

В ходе эксперимента учитывались: физиологические показатели, клиническая картина интоксикации животных, изменение массы тела, воздействие на центральную нервную систему и морфологическое состояние периферической крови. Кроме того, для оценки работоспособности подопытных мышьях был использован метод «Плавания», где регистрировалось время, в течение которого животное в состоянии удерживаться на поверхности воды.

Как показали исследования, физиологические показатели подопытных мышьях мало отличались от контрольных (Приложение 26). Симптомы интоксикации опытных животных не выражены, внешний вид мышьях как опытных, так и контрольных был несколько взъерошенным, что объяснялось некомфортными условиями опыта. Через 1 час после экспозиции они приходили в норму.

При ежедневном осмотре хвостов видимых признаков раздражения не наблюдалось. Однако, после прекращения экспозиций на 5 сутки отмечалась некоторая сухость кожи хвоста у мышьях, подвергавшихся воздействию гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, это указывает на то, что незначительное раздражение кожи в процессе опыта все – таки имело место.

Для определения влияния гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на прирост массы тела производили взвешивание мышей (Таблица 19).

Таблица 19 – Массы тела белых нелинейных мышей до и после воздействия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 12)

№	Опытные животные	Масса (г) после первой экспозиции через суток			
		0	1	6	14
<b>Опытная группа</b>					
1.	Мышь 1	20,3	20,5	21,1	22,9
2.	Мышь 2	20,5	20,6	21,2	23,2
3.	Мышь 3	20,7	20,9	21,4	23,4
4.	Мышь 4	20,4	20,6	21,3	23,1
5.	Мышь 5	20,6	20,7	21,3	23,2
6.	Мышь 6	20,4	20,6	21,2	23,2
	<b>M±m</b>	<b>20,5±0,15</b>	<b>20,7±0,14</b>	<b>21,3±0,11</b>	<b>23,2±0,17</b>
<b>Контрольная группа</b>					
1.	Мышь 1	20,5	20,7	21,5	22,8
2.	Мышь 2	20,3	20,7	21,3	23,1
3.	Мышь 3	20,4	20,8	21,4	23,3
4.	Мышь 4	20,7	20,9	21,5	23,1
5.	Мышь 5	20,6	21,0	21,5	23,2
6.	Мышь 6	20,6	20,9	21,3	22,9
	<b>M±m</b>	<b>20,5±0,15</b>	<b>20,8±0,13</b>	<b>21,4±0,10</b>	<b>23,1±0,20</b>

В ходе исследования установили, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает отрицательного влияния на прирост массы тела. Достоверного различия между группами не обнаружили.

Для объективной оценки кожно – резорбтивного действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного определяли суммационно – пороговый показатель, который свидетельствует о состоянии центральной нервной системы (Таблица 20).

Таблица 20 – Суммационно – пороговый показатель белых нелинейных мышей до и после воздействия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 12)

№	Опытные животные	Суммационно - пороговый показатель (условные единицы) после первой экспозиции через суток			
		0	1	6	14
<b>Опытная группа</b>					
1.	Мышь 1	3,8	4,0	4,1	3,9
2.	Мышь 2	3,9	4,1	4,1	4,0
3.	Мышь 3	4,0	4,1	4,0	3,9
4.	Мышь 4	4,1	4,2	4,0	4,0
5.	Мышь 5	3,8	4,3	4,1	3,9
6.	Мышь 6	3,9	4,2	3,9	3,9
	<b>M±m</b>	<b>3,9±0,12</b>	<b>4,2±0,11</b>	<b>4,0±0,09</b>	<b>3,9±0,05</b>
<b>Контрольная группа</b>					
1.	Мышь 1	3,8	3,9	4,0	3,9
2.	Мышь 2	3,9	4,0	4,0	3,9
3.	Мышь 3	3,9	4,1	4,0	3,8
4.	Мышь 4	4,0	4,1	4,1	3,8
5.	Мышь 5	3,9	4,0	4,1	3,9
6.	Мышь 6	4,0	4,2	3,9	4,0
	<b>M±m</b>	<b>3,9±0,08</b>	<b>4,1±0,11</b>	<b>4,0±0,08</b>	<b>3,9±0,08</b>

Для оценки работоспособности опытных мышей после воздействия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного использовали метод «Плавание», который свидетельствует о мышечной силе животных и в некоторой степени о состоянии нервной деятельности животного (Таблица 21).

Таблица 21 – Время удержания на поверхности воды белых нелинейных мышей, подвергавшихся воздействию гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 12)

№	Опытные животные	Время удержания на поверхности минут	
		Опытная группа	Контрольная группа
1.	Мышь 1	26,92	28,25
2.	Мышь 2	27,38	27,64
3.	Мышь 3	27,52	27,78
4.	Мышь 4	27,41	27,91
5.	Мышь 5	27,35	27,98
6.	Мышь 6	27,63	27,86
7.	<b>M±m</b>	<b>27,4±0,25</b>	<b>27,9±0,22</b>

Суммационно – пороговый показатель и показатель работоспособности у животных опытной группы достоверно не отличались от контрольной группы. В ходе эксперимента отметили, что у мышей опытной группы, где хвосты погружали в пробирки с исследуемым средством, отмечено минимальное повышение величины суммационно – порогового показателя и минимальное понижение времени удержания на поверхности воды, что свидетельствует о незначительном проявлении процессов торможения в центральной нервной системе у этих животных. Эти явления исчезали после последней экспозиции и в дальнейшем отличий от контрольных животных не обнаружили.

Для оценки кожно – резорбтивного действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного производили взятие крови из сердца, с использованием средств для наркоза, для определения количества гемоглобина, лейкоцитов и эритроцитов после снятия последней экспозиции у мышей опытной и контрольной группы, где хвосты погружали в пробирки с исследуемым средством и контрольным веществом (Таблица 22).

Таблица 22 – Гематологические показатели крови белых нелинейных мышей, подвергавшихся воздействию гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 12)

№	Опытные животные	Показатели		
		Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/L$	Эритроциты, $\times 10^{12}/L$
<b>Опытная группа</b>				
1.	Мышь 1	123,00	9,10	7,14
2.	Мышь 2	128,00	8,93	9,21
3.	Мышь 3	131,00	8,87	7,16
4.	Мышь 4	125,00	8,76	8,92
5.	Мышь 5	133,00	9,06	8,63
6.	Мышь 6	129,00	8,79	7,69
	<b>M<math>\pm</math>m</b>	<b>128,2<math>\pm</math>3,89</b>	<b>8,9<math>\pm</math>0,15</b>	<b>8,1<math>\pm</math>0,96</b>
<b>Контрольная группа</b>				
1.	Мышь 1	125,00	9,12	8,16
2.	Мышь 2	129,00	8,73	9,10
3.	Мышь 3	124,00	8,96	8,96
4.	Мышь 4	134,00	8,82	8,78
5.	Мышь 5	135,00	9,03	7,12
6.	Мышь 6	123,00	8,69	7,56
	<b>M<math>\pm</math>m</b>	<b>128,3<math>\pm</math>5,46</b>	<b>8,9<math>\pm</math>0,18</b>	<b>8,3<math>\pm</math>0,85</b>

В ходе исследования установили, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает отрицательного влияния на гематологические показатели крови. Достоверного различия между группами не обнаружили.

Подводя результаты эксперимента по оценке кожно – резорбтивного действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на белых нелинейных мышей, можно сделать вывод, что экспозиции исследуемого средства на протяжении пяти дней не оказывают отрицательного влияния на физиологические показатели, на прирост массы тела, на суммационно – пороговый показатель и работоспособность животных в опыте, а также на гематологические показатели крови. Достоверного различия между опытной и контрольной группой не обнаружили. В ходе эксперимента установили незначительное проявление процессов торможения в центральной нервной системе и некоторая сухость кожи хвоста у мышей, подвергавшихся воздействию гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного.

Следующим этапом в определение раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного был эксперимент по оценке местнораздражающего действия на кроликах породы Шиншилла в возрасте 5 – 6 месяцев, массой 3,0 – 3,3 кг. Опытная группа включала в себя 10 животных.

За 2 дня до эксперимента тщательно выстригли ножницами на спине участки размером 7x8 сантиметров на симметричных участках спины по обе стороны от позвоночника, оставляя волосяной покров между ними в 2 сантиметра. Правый бок служил для аппликации гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в объеме 1 мл/кг, левый – для 0,9% раствора натрия хлорида в таком же объеме. Ежедневно в течение двадцати дней наносили исследуемое средство на четыре часа, а также на протяжении четырнадцати дней после последней аппликации осуществляли наблюдение за кроликами.

Регистрировали состояние кожи в месте аппликации через 1 ч после удаления образца и непосредственно перед следующей аппликацией. После последней аппликации регистрировали состояние каждого участка через 1, 24, 48 и 72 ч после снятия образцов.

Определяли индекс суммарного раздражения выполняя сложение баллов раздражения для каждого животного, включая эритемы и отеки, в каждый интервал времени, далее делили полученное число на общее число наблюдений и получали средний балл раздражения для каждого животного (Приложение 27).

Результаты оценки местнораздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на кроликах породы Шиншилла представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты оценки местнораздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на кроликах (n = 10)

<b>Опытные животные</b>	<b>Масса кролика, кг</b>	<b>Количество нанесенного препарата, мл</b>	<b>Индекс суммарного раздражения</b>
<b>Кролик 1</b>	3,12	3,12	0,450
<b>Кролик 2</b>	3,22	3,22	0,475
<b>Кролик 3</b>	3,17	3,17	0,425
<b>Кролик 4</b>	3,25	3,25	0,425
<b>Кролик 5</b>	3,18	3,18	0,475
<b>Кролик 6</b>	3,23	3,23	0,475
<b>Кролик 7</b>	3,26	3,26	0,425
<b>Кролик 8</b>	3,19	3,19	0,475
<b>Кролик 9</b>	3,28	3,28	0,475
<b>Кролик 10</b>	3,24	3,24	0,450
<b>M±m</b>	<b>3,21±0,03</b>	<b>3,21±0,03</b>	<b>0,46±0,02</b>

В ходе исследования установили, что у некоторых животных через час после удаления аппликации гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного с кожи кролика было отмечено незначительное покраснение кожи, которое проходило спустя короткое время. Перед следующей

аппликацией симптомы раздражения не проявлялись. Таким образом, исследуемое средство обладает слабой степенью ответной реакции на раздражение у кроликов.

Следующим этапом в определение раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного был эксперимент по оценке раздражающего действия на слизистые оболочки, который определяли конъюнктивальной пробой на кроликах породы Шиншилла в возрасте 5 – 6 месяцев, массой 3,0 – 3,3 кг. Опытная группа включала в себя 5 животных.

Для постановки опыта животным, участвующим в эксперименте, глазной пипеткой с вытянутым тонким концом под верхнее веко на слизистую оболочку правого глаза закапывали по капле гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, левый глаз был контрольным, в него закапывали 0,9% раствор натрия хлорида. После инстилляций веки соединяли и держали в таком положении в течение секунды.

За 24 часа до начала эксперимента визуально проверяли оба глаза каждого кролика на предмет обнаружения отклонений от нормы.

Наличие ответной реакции оценивали сразу после внесения исследуемого гигиенического средства, через 4 часа после внесения, а также через 24, 48, 72 и 96 часов.

Раздражающее действие гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного оценивали по 10-ти балльной системе, для этого выполняли сложение баллов раздражения каждой особи, в каждый интервал времени, делили полученное число на общее число наблюдений и получали средний балл раздражения для каждого животного.

В ходе эксперимента установили, что непосредственно после внесения в конъюнктивальный мешок правого глаза кролика 1 капли гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного отмечалось незначительное беспокойство кролика с единичными почесываниями контрольного глаза, легкая гиперемия склеры в направлении к роговице, несущественный отек век, также отмечали незначительное количество выделений в уголке глаз, все эти отклонения самопроизвольно исчезали в течение 48 – 72

часов. Данные проявления определяют умеренно выраженный эффект раздражающего действия исследуемого средства на слизистые оболочки кроликов.

В ходе эксперимента по оценке раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного установили, что исследуемое средство при накожных аппликациях обладает слабой степенью ответной реакции на раздражение у мышей и кроликов.

Вместе с этим однократная инстиляция исследуемого средства в конъюнктивальный мешок вызывает легкую гиперемия склеры, несущественный отек век и незначительное количество выделений в уголке глаз, все эти отклонения самопроизвольно исчезали в течение 48 – 72 часов. Данные симптомы свидетельствуют об умеренно выраженном эффекте раздражающего действия исследуемого средства на слизистые оболочки кроликов.

Применение разрешающей дозы гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного сенсibilизированным кроликам не вызывает ответной реакции со стороны кожного покрова и слизистой оболочки глаз, что говорит об отсутствии алергизирующих свойств у исследуемого средства.

### **3.6 Изучение иммунотоксичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного**

Изучение иммунотоксичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного проводили на мышах линии Balb/c в возрасте 2 – 3 месяца, массой 20 – 22 г. Каждая опытная и контрольная включала в себя 10 животных [72].

Мышам первой опытной группы на предварительно выстриженный участок однократно накожно нанесли гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозе 1000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 0,2 мл), что соответствовало максимальной терапевтической дозе; второй опытной группы – 5000 мг/кг по лекарственной форме (в объеме 1,0 мл), что соответствовало пятикратной терапевтической дозе. Мышам, относящихся к контрольной группе накожно наносили 0,9% раствор натрия хлорида в

пятикратной терапевтической дозе или 1 мл.

Данные полученные в результате оценки клеточного иммунитета в реакции гиперчувствительности замедленного типа после однократного кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозах 1000 и 5000 мл/кг по лекарственной форме при введении в качестве антигенов эритроцитов барана представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Оценка иммунотоксичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в реакции гиперчувствительности замедленного типа после однократного кожного нанесения мышам (n = 30)

<b>Первая опытная группа</b>											
<b>Опытное животное</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>M±m</b>
<b>Индекс реакции</b>	5,32	5,18	5,14	5,34	5,11	5,09	5,32	5,27	5,15	5,39	<b>5,23±0,08</b>
<b>Индекс стимуляции</b>	1,03	0,99	0,99	1,02	0,96	1,00	1,03	1,00	0,98	1,01	<b>1,00±0,02</b>
<b>Вторая опытная группа</b>											
<b>Опытное животное</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>M±m</b>
<b>Индекс реакции</b>	5,34	5,23	5,39	5,12	5,37	5,16	5,29	5,25	5,31	5,11	<b>5,26±0,07</b>
<b>Индекс стимуляции</b>	1,03	1,00	1,04	0,98	1,01	1,01	1,02	0,99	1,01	0,96	<b>1,00±0,02</b>
<b>Контрольная группа</b>											
<b>Опытное животное</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>M±m</b>
<b>Индекс реакции</b>	5,17	5,23	5,19	5,22	5,31	5,11	5,17	5,29	5,26	5,31	<b>5,23±0,05</b>

Анализируя полученные данные установили, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает как стимулирующего, так и ингибирующего действия на клеточный иммунитет животного. Между контрольной и опытными группами нет достоверных различий, так же не установили достоверного различия между опытными группами.

Результаты эксперимента по оценке влияния кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на гуморальный иммунный ответ методом определения числа антителообразующих клеток (АОК) после иммунизации эритроцитами барана мышей представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Влияние кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на гуморальный иммунный ответ методом определения числа антителообразующих клеток ( $n = 30$ )

Первая опытная группа											
Опытное животное	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M±m
Кол-во АОК на $5 \times 10^5$ спленоцитов	66,68	68,36	71,32	69,96	72,86	72,14	66,91	71,24	70,31	68,54	<b>69,83±1,53</b>
Вторая опытная группа											
Опытное животное	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M±m
Кол-во АОК на $5 \times 10^5$ спленоцитов	67,64	68,23	70,39	71,21	70,14	68,64	69,89	70,39	70,56	69,02	<b>69,61±0,83</b>
Контрольная группа											
Опытное животное	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	M±m
Кол-во АОК на $5 \times 10^5$ спленоцитов	67,16	68,39	71,23	70,56	69,48	72,03	71,16	67,69	71,31	69,84	<b>69,89±1,20</b>

Исследование влияния гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на гуморальный иммунный ответ методом определения числа антителообразующих клеток показали, что однократное нанесение исследуемого средства на предварительно выстриженный участок кожи мышам в дозах 1000 и 5000 мг/кг по лекарственной форме не оказывают как стимулирующего, так и ингибирующего действия на иммунную систему. Между контрольной и опытными группами нет достоверных различий.

В ходе эксперимента установили отсутствие иммуотропного действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного при однократном нанесении исследуемого средства на

предварительно выстриженный участок кожи подопытных мышей в дозах 1000 и 5000 мг/кг по лекарственной форме. Таким образом, можно заключить, что исследуемое средство не обладает иммунотоксическим действием на организм животных в терапевтических и пятикратно увеличенных терапевтических дозах.

По результатам эксперимента, можно заключить, что гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного не оказывает как стимулирующего, так и ингибирующего действия на клеточный иммунитет животного при однократном нанесении испытуемого средства мышам в терапевтических и пятикратно увеличенных терапевтических дозах. Установлено, что индекс реакции в контрольной и опытных группах не имел достоверных различий. Так же экспериментально установили, что отсутствует влияние препарата на гуморальный иммунитет методом определения числа антителообразующих клеток.

### **3.7 Определение эффективности применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в качестве профилактики патологий молочной железы**

Определение эффективности применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного было проведено на базе ООО «Сельскохозяйственное предприятие «Донское», включающее в себя два крупных комплекса по производству молока: «Россия» и «Держава», в период с 2020 по 2024 год. В сельхозпредприятии содержится 3705 фуражных коров с надоем молока 11036 кг за 315 дней лактации по данным на декабрь 2023 года.

Изучение профилактической эффективности различных дезинфицирующих средств и исследуемого гигиенического средства провели на 1600 лактирующих коровах, которых разделили на 4 равные группы, по 400 коров в каждой:

1-я подопытная группа (положительный контроль): коровам до доения и после проведения туалета вымени при помощи пластмассового стаканчика для обработки сосков наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного;

2-я подопытная группа: коровам по аналогичной схеме при помощи пластмассового стаканчика для обработки сосков наносили дезинфицирующее средство «Teosfoam Deosan»;

3-я подопытная группа: по аналогичной схеме при помощи пластмассового стаканчика для обработки сосков наносили дезинфицирующее средство «Teatfoam Supercow»;

4-я контрольная группа: коровам доение проводили в обычном технологическом режиме без обработки сосков в процессе доения.

До проведения эксперимента, все поголовье скота из 4-х групп, подвергли клиническому осмотру и получили следующие результаты: сужение соскового канала мы наблюдали у 6,6% поголовья, трещины соска у 10,0% животных, воспаление сосков вымени регистрировали у 19,8%, а гиперкератоз у 14% голов.

На протяжении 15 суток за животными контрольной и подопытных групп вели клиническое наблюдение. В процессе клинического исследования особое внимание уделяли определению состояния как сосков, так и вымени в целом (внешний осмотр, пальпация сосков и железистой части вымени, а также пробное сдаивание первых порций секрета вымени) (Таблица 26).

Таблица 26 – Клинические наблюдения за состоянием молочной железы при использовании дезинфицирующих средств и исследуемого гигиенического средства в течение 15 суток (n = 1600)

<b>Применяемые средства гигиены и дезинфекции</b>	<b>Сужение соскового канала, %</b>	<b>Трещины соска, %</b>	<b>Воспаление сосков вымени, %</b>	<b>Гиперкератоз сосков, %</b>
<b>Гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного</b>	1,86	2,67	5,53	4,3
<b>«Teosfoam Deosan»</b>	2,23	6,77	9,40	12,1
<b>«Teatfoam Supercow»</b>	3,09	8,45	12,63	10,9
<b>Средства не применяли</b>	6,78	9,98	21,34	14,5

Различные отклонения от нормы по состоянию сосков и сосковых каналов отмечали во всех группах на протяжении всего срока исследования. Наилучшие

показатели отметили в 1 опытной группе, в ней процент пораженных сосков ощутимо снизился к концу второй недели опыта. Так сужение соскового канала отмечали у 1,86% коров группы, тогда как в группе контроля эта цифра достигала 6,78%. Вторая и третья опытные группы, с применением дезинфицирующих средств по сравнению с группой контроля имеют средние показатели, близкие друг к другу. Существенно снизилось количество коров с воспалительными процессами сосков в обрабатываемых группах, по отношению к данным группы контроля.

При оценке эффективности использования гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного было отмечено, что у животных первой подопытной группы, у которых перед началом исследования наблюдали воспаление кожи сосков вымени, после 3 – 6 процедур нанесения средства на соски, на их коже исчезала сухость, она становилась более мягкой и эластичной. Имеющиеся трещины и ссадины начинали затягиваться, их заживление происходило на 4 – 7-й день. Животные более спокойно переносили процесс доения. Образовавшаяся пленка после нанесения разработанного гигиенического средства легко смывается водой перед доением. Полученное молоко не имеет постороннего запаха, цвета и вкуса.

Проводили лабораторное исследование секрета вымени у 100 животных из каждой подопытной группы, для получения более достоверных результатов, ежедневно были использованы различные диагностические тесты на субклинический мастит (реакция секрета с тестами: 2%-м раствором мастидина, проба отстаивания, «Кенотест» и «Мастотест»).

При подведении итогов диагностики мастита у коров опытных и контрольной групп в течение двух недель, можно говорить о том, что проблема мастита в промышленном производстве с применением машинного типа доения в настоящее время продолжает занимать значительное место. Процентные показатели с клиническим и субклиническим маститом продолжают быть очень высокими. Обработка вымени гигиеническими и дезинфицирующими средствами значительно снижают эти показатели, что говорит о целесообразности их

применения на молочных фермах и предприятиях. Полученные данные при исследовании 400 голов лактирующих коров отображены на рисунке 9.



Рисунок 9 – Процентное соотношение возникновений различных форм мастита до и после обработки сосков различными средствами гигиены и дезинфекции (n = 400)

После завершения лактации из 1-й подопытной группы (контролируемая гигиеническая обработка сосков) установили гиперкератоз у 4,3% животных, у 22,5% животных был диагностирован субклинический мастит. У животных из 2 подопытной группы (контролируемая дезинфекции сосков вымени средством «Teosfoam Deosan») установили гиперкератоз сосков вымени у 12,1% коров и у 31,5% субклинический мастит. У животных из 3 подопытной группы (контролируемая дезинфекции сосков вымени средством «Teatfoam Supercow») установили гиперкератоз сосков вымени у 10,9% коров и у 33,3% субклинический мастит. На соски вымени животным из контрольной группы обработка сосков вымени не проводилась, при этом установлены гиперкератоз сосков вымени у 14,5% коров и у 66,7% субклинический мастит. Эти показатели существенно отличаются от данных первой опытной группы.

Установили, что после использования гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного при обработке сосков вымени,

у животных значительно снизилась заболеваемость субклиническим и клиническим маститом через 15 дней применения.

Изучение общей микробной контаминации образцов молока и сосков вымени, полученных от коров после применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, осуществляли на 60 клинически здоровых коровах, находящихся в процессе лактации.

Для подсчета общей микробной контаминации до нанесения гигиенического средства брали пробы молока из всех долей, а также смывы с сосков вымени. Затем наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного на соски правой половины вымени, соски левой половины вымени не обрабатывали, они служили контролем. Выдерживали экспозицию 10 минут и повторно брали пробы молока из всех долей, а также смывы с сосков вымени.

Полученные данные статистически обработаны и представлены в материалах таблицы 27.

Таблица 27 – Общая микробная контаминация до и после обработки гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 60)

Группа	Количество проб	Микробная контаминация	
		Секрет вымени (10 <sup>3</sup> бактерий/мл)	Кожа сосков (10 <sup>3</sup> бактерий/мл)
Опыт (до обработки)	60	169,83±5,46	30,97±4,11
Опыт (после обработки)	60	112,34±1,38	3,59±0,47
Контроль	60	167,16±3,51	30,23±2,19

Из полученных нами данных следует, что в начале опыта контаминация бактериями кожи сосков и полученных образцов молока правой и левой половины вымени у коров была приблизительно одинаковой. После обработки сосков их бактериальная обсемененность снижалась до 3,59±0,47 10<sup>3</sup>бактерий/см<sup>2</sup>, что более чем в 9 раз. А контаминация в образцах молока снижалась до 112,34±1,38 10<sup>3</sup>бактерий/мл или на 21,3%.

В процессе изучения антимикробного действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного установили, что обработка сосков вымени до и после доения оказывает благоприятное воздействие на общую микробную контаминацию образцов молока и смывов с сосков.

В рамках проведения основного исследования профилактической эффективности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного определяли степень микробной контаминации секрета молочной железы на первые и седьмые сутки по отношению к контрольной группе, где соски вымени не обрабатывались до и после доения (Таблица 28).

Таблица 28 – Показатели контаминации секрета молочной железы после обработки сосков вымени коров в процессе доения гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 60)

Показатели	Контрольная группа (соски вымени в процессе доения не обрабатывали)	Подопытная группа (соски обрабатывали гигиеническим средством)	
		1-е сутки	7-е сутки
Содержание лактоглобулинов в образцах молока, мг/мл	23,9±0,5	21,3±0,5*	30,6±0,3*
Коэффициент бактерицидности вымени, %	50,5 ± 1,2	75,4±1,1**	85,3±2,2**

Примечание: здесь и далее \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

В ходе исследования образцов молока, полученных от контрольной группы коров содержание лактоглобулинов составило 23,9±0,5 мг/мл. В то время как в образцах молока полученных от коров опытной группы (которым обрабатывались соски гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в процессе доения) содержание лактоглобулинов составило через семь суток 30,6±0,3 мг/мл. Коэффициент бактерицидности вымени в полученных образцах от коров контрольной группы составил 50,5%, а после семи суток обработки вымени в процессе доения с гигиеническим средством – 85,3%.

Исследование специфического действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, включало: установление

антифунгальных и антибактериальных свойств методами последовательных серийных разведений в МПБ и диффузии в агар с образованием лунок с применением в качестве тест – культур, микроорганизмов, выделенных из молочной железы от 15 больных коров маститом из каждой опытной группы.

Для определения вида бактерий использовали пластины биохимические дифференцирующие стафилококки и стрептококки НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород (Россия), углеводные среды Гиса. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли на среде АГВ луночным методом, а также методом наложения стандартных дисков с антибиотиками и методом кратных серийных разведений в МПБ. Полученные данные в ходе исследования представлены на рисунке 10.

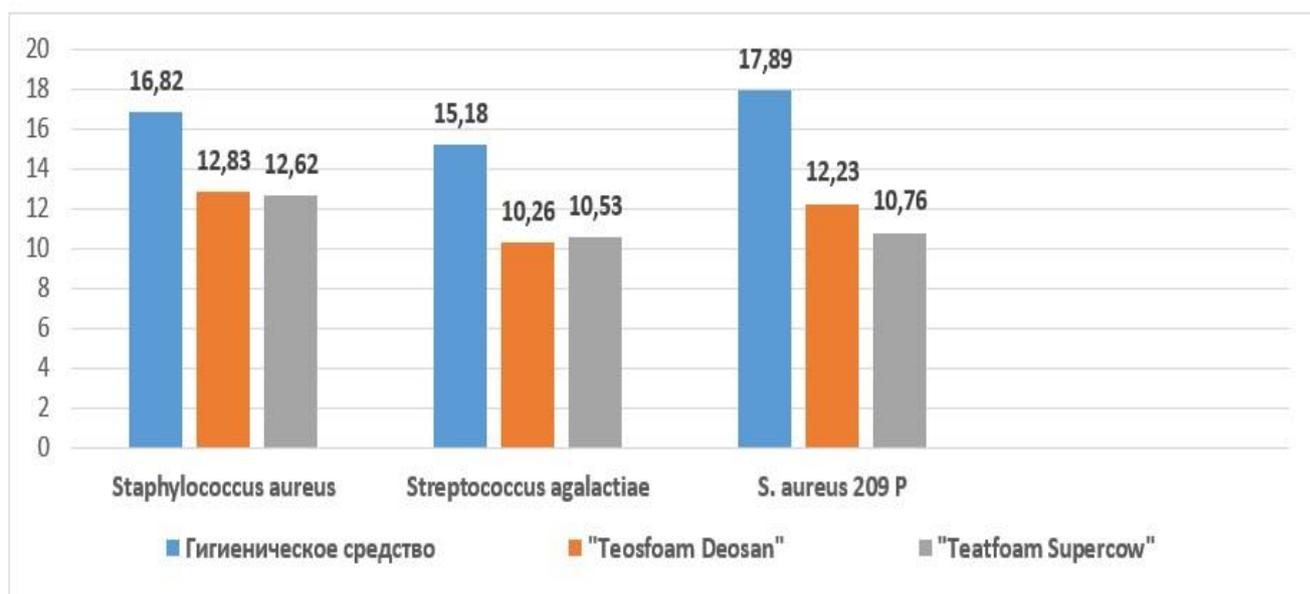


Рисунок 10 – Графическое изображение антибактериальных свойств средств гигиены и дезинфекции применяемых для обработки сосков вымени до и после доения (n = 45)

При проведении сравнительного анализа действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного отмечено, что диаметр задержки роста стафилококков на МПА составила  $16,82 \pm 0,34$  мм, у стрептококков зона задержки роста находилась в пределах  $15,18 \pm 0,45$  мм. У

эталонного штамма *Staphylococcus aureus* 209P наблюдали более высокую чувствительность к гигиеническому средству  $17,89 \pm 0,37$  мм.

Доказано, что обработка сосков вымени коров снижает количество бактерий на сосках и поверхности кожи молочной железы, улучшает санитарное качество молока. Концентрация *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, была ниже, когда соски вымени и поверхности молочной железы были обработаны гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного до и после доения, по сравнению с необработанными сосками и молочной железой.

В процессе проведения исследований, было определено ветеринарно – санитарное качество состава молока, полученное от 100 голов из каждой подопытной группы до начала эксперимента и на 15 сутки после первого использования.

Результаты физико – химического анализа параметров молока коров представлены на рисунках 11 и 12.

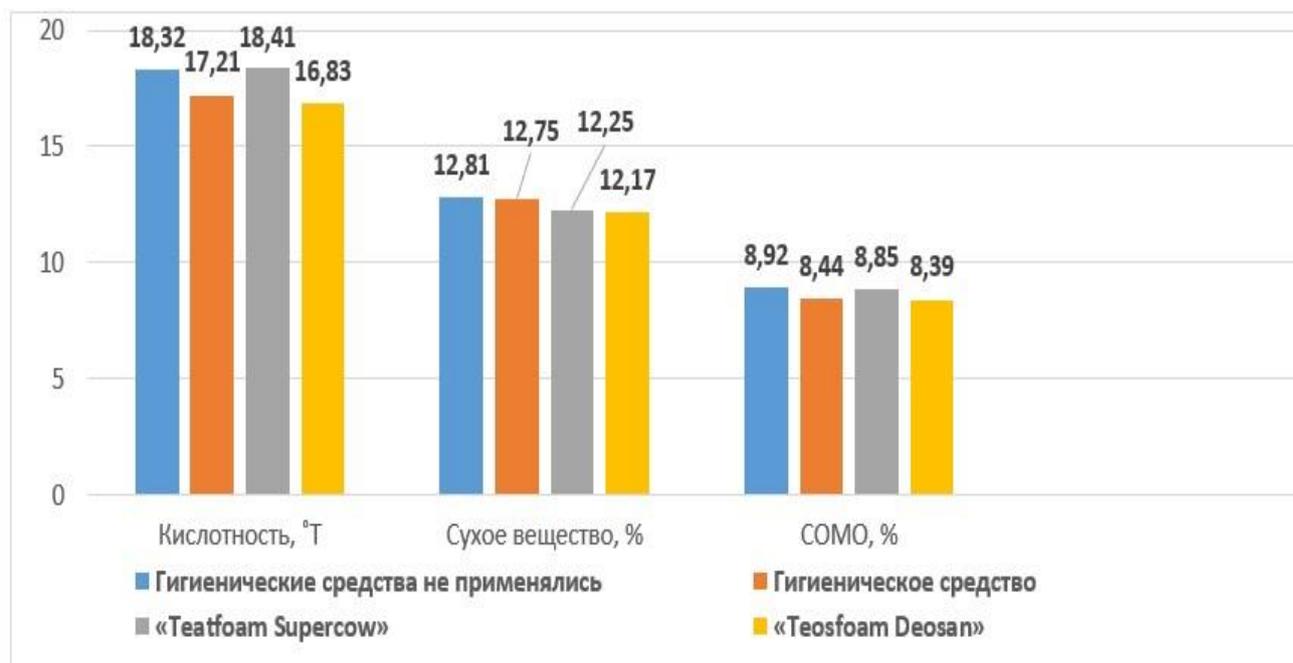


Рисунок 11 – Графическое изображение физико – химических параметров молока коров (n = 100)

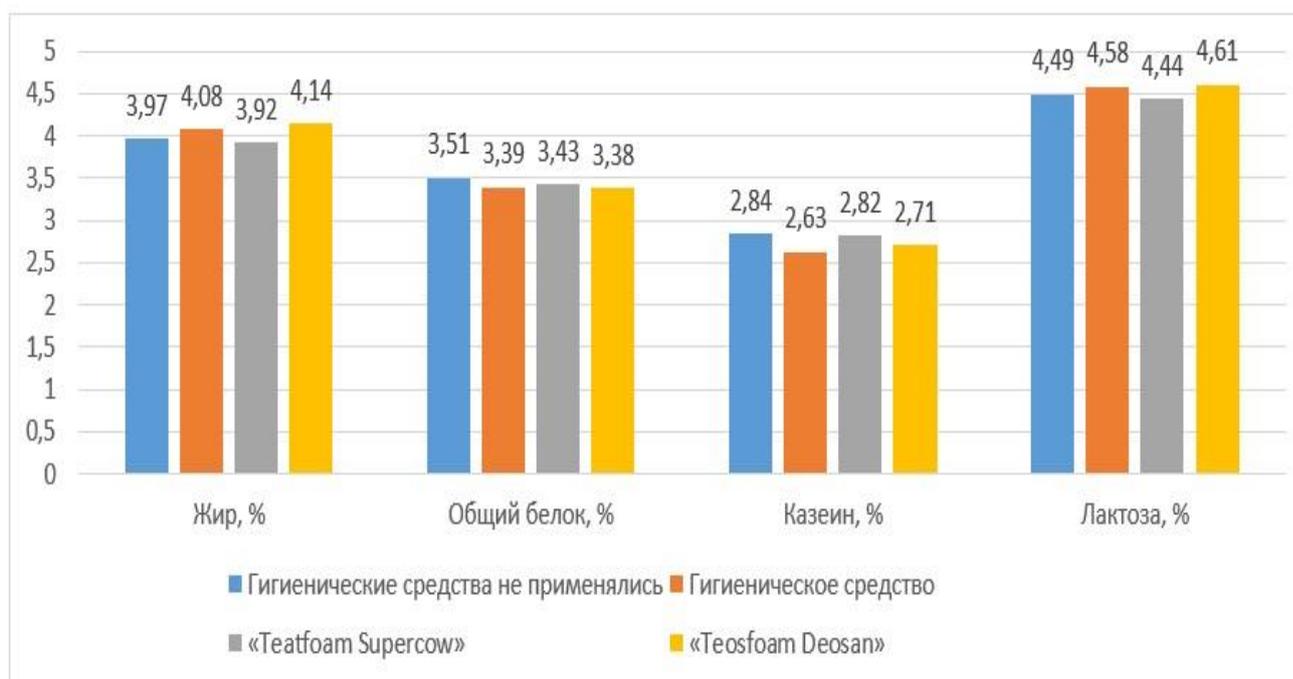


Рисунок 12 – Графическое изображение физико – химических параметров молока коров (n = 100)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что по таким показателям молока, как жир, СОМО и кислотность у коров после применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, а также применение средств для дезинфекции сосков вымени и у коров, которым не применяли гигиенические средства ни до, ни после доения не отмечается достоверной разницы. Показатели колебались в пределах, соответствующих ГОСТу. Содержание общего белка и казеина было более высоким у коров, которым применяли средства дезинфекции и гигиены сосков вымени до и после доения, а у коров, которым не применяли гигиенические средства ни перед, ни после доения содержание общего белка в молоке оказалось аналогичным между опытными и контрольными животными.

Отсутствие физико – химических изменений в молоке коров позволяет заключить, что применение гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного до и после доения не оказывает негативного воздействия на состав молока.

Далее проводили анализ проб молока с использованием в процессе доения обработок сосков вымени различными средствами дезинфекции и гигиены, а именно гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, дезинфицирующее средство «Teosfoam Deosan» и «Teatfoam Supercow», которые довольно часто применяют на молочных фермах и предприятиях.

Необходимо отметить, что вкус и запах в опытных образцах был без посторонних органолептических включений, цвет молочно – белый, консистенция однородная и равномерная по всей массе.

Параметры образцов молока, полученных от коров после сравнительного изучения средств дезинфекции и гигиены используемых при обработке сосков вымени в процессе доения представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Параметры образцов молока, полученного от коров после сравнительного изучения средств дезинфекции и гигиены используемых при обработке сосков вымени в процессе доения (n = 400)

Показатели	Средства не применялись	Гигиеническое средство	Дезинфицирующие средства	
			«Teosfoam Deosan»	«Teatfoam Supercow»
Соматические клетки, тыс/мл	407,22±15,17	163,13±13,51**	287,11±13,47*	265,14±13,52*
Оксипролин свободный, % оп	5,75±0,12	3,43±0,93*	4,08±0,54*	3,92±0,21*
Лактопероксидаза, УЕ	650,12±20,1	887,34±11,3*	792,55±13,2*	831,22±17,6*
Лактоферин, мкг/ мл	300,5±16,17	139,3±3,5**	239,7±12,3*	218,9±16,3*
Активность каталазы, сек	6,23±0,03	4,88±0,03*	5,17±0,04*	5,02±0,02*

Примечание: здесь и далее \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Как показали результаты исследований молока, полученного от дойных коров, которым перед доением и после доения при обработке сосков вымени применяли гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного содержание соматических клеток в 1 мл составило 163,13±13,51 тыс., ( $p < 0,01$ ). При использовании дезинфицирующих средств «Teosfoam Deosan» – 287,11±13,47 тыс., ( $p < 0,05$ ), и средства «Teatfoam Supercow» – 265,14±13,52 тыс., против 407,22±15,17 тыс. когда обработка сосков вымени не проводилась.

Анализ результатов содержания в образцах молока свободного оксипролина до и после обработки сосков вымени гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в 1,56 раза ниже если сравнить с содержанием свободного оксипролина в молоке у коров, которым обработку сосков не проводили ( $p < 0,05$ ). В тоже время при применении дезинфицирующих средств «Teosfoam Deosan», в 1,55 раза ниже, а при применении «Teatfoam Supercow» – в 1,37 раза, соответственно.

Когда до и после доения применялась обработка сосков гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, активность лактопероксидазы повышалась на 36,35%, если сравнивать с показателями у тех коров, которым после процесса доения не применяли обработку сосков. Коровам, которым были применены дезинфицирующие средства «Teosfoam Deosan» активность лактопероксидазы была повышена на 37,1%, а при применении профилактического средства «Teatfoam Supercow» на 21,59%.

Применение средств «Teosfoam Deosan» и «Teatfoam Supercow» снижает показатель в молоке лактоферина в 1,77 и 1,58 раза, соответственно.

Профилактическая эффективность для предотвращения развития клинического и субклинического мастита дойных коров в период лактации гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы была подтверждена исследованием на 400 лактирующих коровах. После использования при обработке сосков вымени исследуемого гигиенического средства, у животных снизилась заболеваемость субклиническим маститом через 15 дней применения. После завершения лактации установили гиперкератоз у 4,3% животных, у 22,5% животных был диагностирован субклинический мастит. Кроме того, отмечено, что кожа вымени и сосков стала более увлажненной и эластичной. Животные более спокойно переносили процесс доения. Образовавшаяся пленка после нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного легко смывается водой перед доением.

Обработка сосков вымени гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного снижает количество бактерий на коже сосков и поверхности молочной железы, улучшает санитарное качество молока. Концентрация *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, была ниже, когда соски вымени и поверхности молочной железы были обработаны исследуемым гигиеническим средством до и после доения, по сравнению с необработанными сосками и молочной железой.

Полученные образцы молока, от обработанных сосков и молочной железы в процессе доения не имеют постороннего запаха, цвета и вкуса. По таким показателям молока, как жир, СОМО и кислотность у коров после применения гигиенических средств для дезинфекции сосков вымени и у коров, которым не применяли гигиенические средства ни до, ни после доения не отмечается достоверной разницы ( $p < 0,05$ ). В образцах молока, полученных от коров, у которых обрабатывали соски и молочную железу в процессе доения нет качественных изменений, поэтому можно сделать вывод, что использование средств гигиены и дезинфекции молочной железы до и после доения коров не меняют физико – химические показатели молока, а также его технологические свойства. Коэффициент бактерицидности вымени в полученных образцах составил 50,5% в контрольной группе, а после семи суток обработки вымени в процессе доения с гигиеническим средством 85,3%.

### **3.8 Экономическая эффективность применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного**

Производили расчет экономической эффективности применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного, опираясь на методику определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий.

На первом этапе произвели расчет фактического ущерба (Уф), от снижения продуктивности животных вследствие их заболевания по формуле:

$$Уф = Мз * (Вз - Вб) * Т * Цз, \text{ где:}$$

Уф = ущерб от снижения продуктивности животных вследствие их заболевания;

Мз – количество заболевших животных, гол.;

Вз и Вб – среднесуточное количество продукции (удой), полученной соответственно от здоровых и больных животных, в расчете на одну голову, кг;

Т – средняя продолжительность наблюдения за изменением продуктивности животных, дни;

Цз – средняя цена реализации 1 кг молока, полученного от здоровых животных, руб.

Всего заболевших животных было 198 голов. Среднесуточный удой клинически здоровых коров составляет  $36,1 \pm 4,6$  кг, животных с заболеваниями молочной железы  $30,7 \pm 3,4$  кг. Наблюдение за изменением продуктивности животных вели на протяжении 15 дней. Установили, что закупочная цена 1 кг молока составляет 28 рублей.

$$Уф = 198 * (36,1 - 30,7) * 15 * 28 = 449\ 064 \text{ рублей}$$

Далее провели расчет затрат на проведение ветеринарных мероприятий (Зв):

$$Зв = Сп * Т * Мз, \text{ где:}$$

Зв – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.

Сп – себестоимость препарата на 1 день применения одному животному, руб.;

Т – средняя продолжительность применения, дни;

Мз – количество заболевших животных, гол.;

Себестоимость гигиенического средства составляет на 1 день применения одному животному 26 рублей. Средняя продолжительность применения гигиенического средства составляла 15 дней. Всего заболевших животных было 198 голов.

$$Зв = 26 * 15 * 198 = 77\ 220$$

Подсчет экономического эффекта, полученного в результате осуществления профилактических мероприятий (Эв), определяли по формуле:

$$Эв = Эз - Зв, \text{ где:}$$

Эв – величина экономического эффекта, руб.;

Эз – экономия трудовых и материальных затрат в результате применения более эффективных средств и методов проведения ветеринарных мероприятий, р.;

Зв – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.

$$\text{Эв} = 449\,064 - 77\,220 = 371\,844 \text{ рублей}$$

Экономический эффект от проведения профилактических мероприятий на рубль затрат (Эр) определяли по формуле:

$$\text{Эр} = \frac{\text{Эв}}{\text{Зв}}, \text{ где:}$$

Эр – эффективность ветеринарных мероприятий на рубль затрат, руб.;

Эв – величина экономического эффекта, руб.;

Зв – сумма ветеринарных затрат, руб.

$$\text{Эр} = \frac{371\,844}{77\,220} = 4,81 \text{ руб.}$$

Экономический эффект при применении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного составил 371 844 руб., а эффективность ветеринарных мероприятий из расчета на 1 рубль затрат – 4,81 руб.

В результате проведенных расчетов можно сделать вывод, что мероприятия по профилактике заболеваний молочной железы с использованием гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного являются экономически выгодными для применения на животноводческих комплексах. На каждый затраченный рубль на оказание профилактических мероприятий предприятие получает 4,81 рубль прибыли

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате проведения мониторинга высокопродуктивных молочных коров в СП «Донское» Волгоградской области у 22,0% животных установили поражение вымени, из них у 13,0% – субклинический мастит. При этом, в зимний период различные формы мастита регистрировали у 3,6%, весной к концу стойлового содержания – 11,3%, летом – 2,9%, а осенью – 4,2% коров.

2. Разработано новое гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы, которое обладает ранозаживляющим, противовоспалительным, антибактериальным, регенерирующим и антисептическим свойствами.

3. Доклиническими исследованиями установлено, что полулетальная доза гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного более 10000 мг/кг, следовательно, вещество относится к IV классу опасности – малоопасные вещества (ГОСТ 12.1.007-76), не обладает аллергизирующим, местно – раздражающим и иммунотоксичным действием.

4. Обработка сосков вымени коров опытной группы гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного приводит к снижению концентрации *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* на коже сосков и молочной железы. Коэффициент бактерицидности вымени в полученных образцах от коров контрольной группы составил 50,5%, а после семи суток обработки вымени в процессе доения с гигиеническим средством – 85,3%.

5. Экономическая эффективность применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы составила 4,81 рублей на каждый рубль затрат.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

В качестве профилактики патологий молочной железы крупного рогатого скота и получения молока высокого санитарного качества в условиях высокотехнологичных молочных предприятий рекомендуется обрабатывать соски вымени гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в дозе 10000 мг/кг по лекарственной форме.

Материалы, полученные в ходе проведенных исследований, могут быть использованы ветеринарными врачами крупных животноводческих комплексов, ферм, а также владельцами крестьянско – фермерских хозяйств и личных подсобных хозяйств.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

В ходе экспериментальных исследований по изучению влияния гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного установили профилактическую эффективность, что позволяет в перспективе рассматривать возможность создания лекарственных препаратов на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного непосредственно для терапии заболеваний молочной железы и создания фитопрепаратов для коррекции патологических состояний.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексин, М. М. Эффективность применения препарата «Йодовит» и мази «Фитосепт» для профилактики маститов у коров и их влияние на качество молока / М. М. Алексин, Л. Л. Руденко, П. Д. Гурский, Н. Г. Толкач, М. К. Манаев // Современные технологии сельскохозяйственного производства: Сборник научных статей по материалам XXII Международной научно – практической конференции, Гродно, 16 мая – 13 июня 2019 года. – Гродно: Гродненский государственный аграрный университет, 2019. – С. 7 – 8.
2. Алиев, А. Ю. Влияние субклинической формы мастита на качественный состав молока / А. Ю. Алиев, С. В. Федотов, Н. С. Белозерцева, И. М. Яхаев // Ветеринария и кормление. – 2021. – № 6. – С. 4 – 7.
3. Алиев, А. Ю. Изменение белкового состава молока коров при субклиническом мастите / А. Ю. Алиев, С. В. Федотов, Н. С. Белозерцева // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2022. – № 4 (44). – С. 471 – 477.
4. Алиев, А. Ю. Изучить эффективность действия средства для обработки вымени Грин Лайн Дип при профилактике мастита у коров в период сухостоя / А. Ю. Алиев, Б. Б. Булатханов, С. А. Айгубова, П. Анипченко // Инновационные подходы ветеринарного благополучия при интенсивном ведении животноводства, посвященная 95–летию со дня рождения доктора ветеринарных наук, профессора Мамаева Нурутдина Хизроевича: Сборник научных трудов по итогам Международной научно – практической конференции, Махачкала, 02 – 03 ноября 2023 года. – Махачкала: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство АЛЕФ», 2023. – С. 5 – 7.
5. Алиев, А. Ю. Качественная характеристика молока коров после применения гигиенических средств / А. Ю. Алиев, С. В. Федотов, Н. С. Белозерцева // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2023. – № 3 (47). – С. 300 – 306.
6. Алиев, А. Ю. Крем для доения как средство профилактики маститов у коров / А. Ю. Алиев, К. А. Карпущенко, А. М. Биттиров // Инновационные подходы

ветеринарного благополучия при интенсивном ведении животноводства, посвященная 95–летию со дня рождения доктора ветеринарных наук, профессора Мамаева Нурутдина Хизроевича: Сборник научных трудов по итогам Международной научно – практической конференции, Махачкала, 02 – 03 ноября 2023 года. – Махачкала: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство АЛЕФ», 2023. – С. 41 – 46.

7. Алиев, А. Ю. Лечебная и профилактическая эффективность препарата мастифорт DC в сухостойном периоде у коров / А. Ю. Алиев, С. А. Айгубова, Б. Б. Булатханов // Прикаспийский вестник ветеринарии. – 2023. – № 2 (3). – С. 39 – 42.

8. Алиев, А. Ю. Мастит у коров в зависимости от физиологического состояния молочной железы / А. Ю. Алиев // Селекционно – генетические аспекты развития молочного скотоводства: Сборник научных трудов Всероссийской научно – практической конференции с международным участием, посвященная 90–летию со дня рождения видного государственного и политического деятеля Ш.И. Шихсаидова, Махачкала, 04 – 05 июля 2019 года. – Махачкала: ФГБНУ «Федеральный аграрный научный центр Республики Дагестан», 2019. – С. 230 – 234.

9. Алиев, А. Ю. Маститы сельскохозяйственных животных / А. Ю. Алиев, С. В. Федотов, В. С. Авдеенко. – Махачкала: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство АЛЕФ», 2023. – 295 с.

10. Алиев, А. Ю. О мерах профилактики мастита у коров / А. Ю. Алиев // Развитие современной аграрной науки: актуальные вопросы, достижения и инновации: международная научно – практическая конференция, посвященная памяти заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора сельскохозяйственных наук, профессора Петра Григорьевича Лучкова, Нальчик, 08 февраля 2024 года. – Нальчик: Кабардино – Балкарский государственный аграрный университет имени В. М. Кокова, 2024. – С. 318 – 320.

11. Алиев, А. Ю. Профилактическая эффективность средства для гигиенической обработки сосков вымени после доения / А. Ю. Алиев, Б. Б. Булатханов, С. А. Айгубова // Ветеринария и кормление. – 2023. – № 7. – С. 8 – 10.

12. Алиев, А. Ю. Средство для диагностики субклинического мастита у коров / А. Ю. Алиев, Б. Б. Булатханов, А. С. Магомедов // Современные тенденции и успехи в борьбе с зооантропонозами сельскохозяйственных животных и птиц: Сборник научных трудов Международной научно – практической конференции, Махачкала, 03 – 04 декабря 2020 года. – Махачкала: Прикаспийский зональный НИВИ – филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД», 2020. – С. 44 – 49.

13. Алиев, А. Ю. Эффективный метод лечения мастита у коров / А. Ю. Алиев // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2020. – № 2 (34). – С. 263 – 267.

14. Баркова, А. С. Влияние современных технологий машинного доения на состояние молочной железы коров / А. С. Баркова // Ветеринария. – 2018. – № 6. – С. 41 – 45.

15. Баркова, А. С. Исследование влияния «Промевита», витаминно – минеральной добавки, на производство молока и репродуктивные показатели молочных коров / А. С. Баркова, О. А. Быкова, И. М. Мильштейн, Е. И. Шурманова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2022. – № 2. – С. 97 – 106.

16. Баркова, А. С. Микробная экология кожи и секрета вымени у лактирующих коров / А. С. Баркова, Е. И. Шурманова // Проблемы репродуктивного здоровья животных и пути их решения: материалы Международной научно – практической конференции, посвященной 95–летию кафедры акушерства, гинекологии и биотехнологии размножения животных и 45–летию ветеринарной и научно – практической деятельности профессора Р. Г. Кузьмича, Витебск, 02 – 04 ноября 2022 года. – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2022. – С. 12 – 16.

17. Баркова, А. С. Современные средства в программе профилактики заболеваний молочной железы у коров и оценка их эффективности / А. С. Баркова, А. Ф. Колчина, М. И. Барашкин, Е. И. Шурманова // Аграрный вестник Урала. – 2013. – № 10 (116). – С. 18 – 21.

18. Баркова, А. С. Эффективность использования пробиотических средств для профилактики заболеваний молочной железы у коров / А. С. Баркова // Ветеринария. – 2014. – № 4. – С. 40 – 44.
19. Батраков, А. Я. Мероприятия по профилактике болезней вымени у коров и повышению качества молока / А. Я. Батраков, В. Н. Виденин // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2017. – № 1 (1). – С. 57 – 61.
20. Батраков, А. Я. Мероприятия, направленные на профилактику заболевания коров маститами / А. Я. Батраков, К. В. Племяшов, В. Н. Виденин, А. В. Яшин // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 199 – 203.
21. Батраков, А. Я. Меры профилактики болезней вымени у коров / А. Я. Батраков, С. В. Васильева, С. В. Винникова // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2014. – № 2 (26). – С. 80 – 84.
22. Белявский, В. Н. Токсико – фармакологическая оценка антисептического средства «Биотон Экстра» и эффективность его применения для ухода за сосками молочной железы коров / В. Н. Белявский, И. Т. Лучко // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы: Сборник научных трудов, Том 36. – Гродно: Гродненский государственный аграрный университет, 2017. – С. 3 – 12.
23. Бибаева, Ю. В. Влияние обработки сосков вымени дезсредствами до и после доения на качество молока у коров / Ю. В. Бибаева, А. В. Филатова, Б. Э. Тшивале // От модернизации к опережающему развитию: обеспечение конкурентоспособности и научного лидерства АПК. Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Сборник статей международной научно – практической конференции, Екатеринбург, 24 – 25 марта 2022 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2022. – С. 24 – 26.
24. Бибаева, Ю. В. Влияние обработки сосков вымени на заболеваемость субклиническим маститом у коров и санитарное качество молока / Ю. В. Бибаева, Б. М. Тшивале, А. В. Филатова, В. С. Авдеенко, А. В. Егунова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2022. – № 4 (56). – С. 73 – 78.
25. Бибаева, Ю. В. Изменение свойства молока при дезинфекции сосков вымени у коров до и после доения / Ю. В. Бибаева, А. В. Филатова, М. В.

Нистратова // Материалы конференции профессорско – преподавательского состава и аспирантов по итогам научно – исследовательской, учебно – методической и воспитательной работы за 2020 год: Сборник статей материалов конференции, Саратов, 16 – 17 марта 2021 года / Под общей редакцией Н.В. Неповинных, О.М. Поповой. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью «Центр социальных агроинноваций СГАУ», 2021. – С. 34 – 37.

26. Бибаева, Ю. В. Качество молока у коров и его пригодность при изготовлении сыров, после применения гигиенических средств для дезинфекции сосков вымени / Ю.В. Бибаева, В. С. Авдеенко, А. В. Филатова, С. О. Лощинин // Материалы Международной научной конференции «Перспективы ветеринарии и ее роль в обеспечении безопасности пищевых продуктов», посвященной 95–летию НИИ ветеринарии, Республика Узбекистан, г. Самарканд, 08 – 09 сентября 2022 года. – Самарканд, 2022. – С. 24 – 27.

27. Бибаева, Ю. В. Метод профилактики мастита и повышения качества молока / Ю. В. Бибаева, А. В. Филатова, В. С. Авдеенко // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2023. – № 4. – С. 47 – 53.

28. Бибаева, Ю. В. Санитарное качество молока у коров и его пригодность при изготовлении сыров / Ю. В. Бибаева, Б. М. Тшивале, А. В. Филатова, В. С. Авдеенко // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно – практической конференции, Саратов, 14 – 15 апреля 2022 года. – Саратов: Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова, 2022. – С. 212 – 217.

29. Бибаева, Ю. В. Уровень соматических клеток, лактоферина и лактопероксидазы в молоке коров после обработки сосков вымени гигиеническими средствами / Ю. В. Бибаева, А. В. Филатова, Б. М. Тшивале, С. О. Лощинин // Современные научные тенденции в ветеринарии: Сборник статей Международной научно – практической конференции, Пенза, 01 – 02 декабря 2022 года. – Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2023. – С. 13 – 15.

30. Бибаева, Ю. В. Частота и механизм возникновения заболеваний сосков вымени гиперкератозом и молочной железы у коров / Ю. В. Бибаева, М. В.

Нистратова, А. В. Филатова // Современные тенденции и успехи в борьбе с зооантропонозами сельскохозяйственных животных и птиц: Сборник научных трудов Международной научно – практической конференции, Махачкала, 03 – 04 декабря 2020 года. – Махачкала: Прикаспийский зональный НИВИ – филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД», 2020. – С. 90 – 93.

31. Борисов, Н. МАСТИТое животноводство: как лечить воспаление вымени у коров / Н. Борисов // Эффективное животноводство. – 2021. – № 1 (167). – С. 72 – 78.

32. Вострецов, С. А. Опыт применения гигиенических средств на основе хлоргексидина биглюконата для профилактики заболеваний сосков у лактирующих коров / С. А. Вострецов // Научная волна 2017: сборник статей Международной школы молодых ученых, Саратов, 08 – 14 августа 2017 года / Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью «Амирит», 2017. – С. 43 – 44.

33. Вострецов, С. А. Создание и изучение фармацевтических средств на основе хлоргексидина биглюконата для профилактики заболеваний вымени у коров / С. А. Вострецов, В. С. Авдеенко, И. И. Калюжный // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 9, № 11. – С. 75 – 80.

34. Вострецов, С.А. Изучение фармако – токсикологических свойств гигиенических средств на основе хлоргексидина биглюконата для профилактики заболеваний сосков и вымени у коров / С. А. Вострецов, А. Н. Фокин, В. С. Авдеенко, И. И. Калюжный // Инновационные технологии производства продуктов питания животного происхождения : сборник статей национальной конференции с международным участием, посвященной 25–летию специальностей «Технология мяса и мясных продуктов» и «Технология молока и молочных продуктов», Саратов, 12 – 13 декабря 2016 года / ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова». – Саратов: Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова, 2016. – С. 30 – 34.

35. Гамаюнов, В. М. Профилактика и лечение мастита у лактирующих коров современными лекарственными препаратами / В. М. Гамаюнов, В. А.

Онуфриев, Н. И. Целуева // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: Материалы VI Международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов, Витебск, 09 – 11 июня 2022 года. – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2022. – С. 32 – 35.

36. Гамаюнов, В. М. Эффективность новых препаратов при мастите у лактирующих коров / В. М. Гамаюнов // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 3. – С. 91 – 95.

37. Головин, И. А. Сравнительная токсикологическая характеристика антисептических эмульсий для сосков вымени коров: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 06.02.03 / Головин Иван Александрович. – Казань, 2015. – 22 с.

38. Горбенко, А. В. Возбудители клинических и субклинических маститов коров и их чувствительность к антибактериальным препаратам / А. В. Горбенко, Д. В. Гадзевич, С. А. Гужвинская, О. В. Гадзевич, Т. В. Кривоги́на, Ю. К. Дунаев // Ветеринарная медицина – 2013. – №. 97. – С.176 – 179.

39. ГОСТ 12.1.007 – 76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). – М. Стандартин – форм, 2007. – 7 с.

40. ГОСТ 31449 – 2013 Молоко коровье сырое. Технические условия. – М. Стандартин – форм, 2013. – 8 с.

41. Государственная фармакопея Российской Федерации XII, ч. 1, 25. Аномальная токсичность (ОФС 42–0060–07), 2016.

42. Грицюк, В. А. Исследование профиля безопасности диомаста – КРС на коровах как потенциального противомаститного препарата / В. А. Грицюк, Г. А. Востроилова, Н. Т. Климов, Н. А. Хохлова, Г. Г. Чусова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – № 3 (12). – С. 33 – 45.

43. Деринов, А. А. Применение иммуномодулирующих препаратов при субклинических маститах / А. А. Деринов, С. В. Федотов, Н. С. Белозерцева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. – № 9 (107). – С. 081 – 085.

44. Егунова, А. В. Состав маститогенной микрофлоры коров / А. В. Егунова, И. В. Зирук, Ю. В. Якимов, М. В. Романченко, И. А. Родин // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики: Материалы Международной научно – практической конференции, посвященной 70–летию Краснодарского научно – исследовательского ветеринарного института, Краснодар, 22 – 23 июня 2016 года / ФГБНУ «Краснодарский научно – исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». – Краснодар: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский Дом – Юг», 2016. – С. 371 – 373.

45. Елесин, А. В. Симптоматика болезней сосков вымени у высокопродуктивных коров и разработка методов их лечения: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06 / Елесин Анатолий Витальевич. – СПб, 2013. – 40 с.

46. Желнова, А. С. Опыт диагностики и лечения маститов в условиях АО ПЗ «Мелиоратор» Марковского района Саратовской области / А. С. Желнова, М. Е. Копчекчи, И. В. Зирук, А. В. Егунова // Современные научные тенденции в ветеринарии: Сборник статей Международной научно – практической конференции, Пенза, 01 – 02 декабря 2022 года. – Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2023. – С. 34 – 37.

47. Иль, Д. Е. Применение препарата из природного сырья для лечения болезней молочной железы коров / Д. Е. Иль, Е. Н. Иль, А. К. Аубакирова // Интеграция науки и практики для развития агропромышленного комплекса: Материалы 2 – ой национальной научно – практической конференции, Тюмень, 11 октября 2019 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2019. – С. 334 – 339.

48. Ионова, И. С. Лактоферрин для фармакопрофилактики и лечения маститов коров / И. С. Ионова, А. В. Егунова // Аграрная наука в XXI веке: проблемы и перспективы: Материалы VIII Всероссийской научно – практической конференции, Саратов, 01 – 31 марта 2014 года. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью «Буква», 2014. – С. 214 – 217.

49. Искандарова, С. С. Новое направление в борьбе с маститами дойных животных / С. С. Искандарова, А. И. Федоров, М. И. Искандаров, И. Ю. Ездакова, М. П. Альбертян // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 4. – С. 16 – 18.

50. Карпеня, М. М. Показатели качества молока коров в зависимости от его первичной обработки и способа содержания животных / М. М. Карпеня, В. Н. Подрез, А. М. Карпеня, Ю. В. Шамич // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2020. – № 2 (13). – С. 90 – 94.

51. Картушина, А. С. Совершенствование метода терапии коров при субклиническом мастите: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06 / Картушина Анна Сергеевна. – Краснодар, 2015. – 22 с.

52. Кашапов, И. И. Влияние заболеваний вымени коров на молочную продуктивность и качество молока / И. И. Кашапов // Современные достижения аграрной науки: научные труды всероссийской (национальной) научно – практической конференции, посвященной 80-летию д.с.–х.н., профессора, член – корр. РАН, почетного члена АН РТ, академика АИ РТ, трижды Лауреата Государственных и Правительственной премии в области науки и техники, Заслуженного деятеля науки РФ, Заслуженного работника сельского хозяйства РТ Мазитова Назиба Каюмовича, Казань, 02 ноября 2020 года / Казанский государственный аграрный университет. – Казань: Казанский государственный аграрный университет, 2020. – С. 60 – 65.

53. Климов, Н. Т. Некоторые показатели секрета вымени больных субклиническим маститом коров при применении бычьих рекомбинантных  $\alpha$  – и  $\gamma$  – интерферонов / Н. Т. Климов, В. И. Зимников, Д. А. Ерин, А. В. Пашенцев, И. Ф. Клементьева, Е. В. Тюрина, Л. Н. Каширина // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2018. – № 1 (2). – С. 62 – 67.

54. Козлов, А. Н. Машинное доение и аспекты профилактики заболеваний коров маститом / А. Н. Козлов, В. И. Шатруков, П. А. Плескачев, А. С. Романов // АПК России. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 327 – 332.

55. Колоденская, В. В. Профилактика мастита и влияние на качество молока / В. В. Колоденская, В. М. Шальных // FUNDAMENTAL SCIENCE AND

TECHNOLOGY: Сборник научных статей по материалам VI – Международной научно – практической конференции, Уфа, 06 июля 2021 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «Научно – издательский центр «Вестник науки», 2021. – С. 13 – 17.

56. Комаров, В. Ю. Борьба с маститом коров как фактор снижения уровня заболевания и продления продуктивной жизни животного / В. Ю. Комаров // Пути продления продуктивной жизни молочных коров на основе оптимизации разведения, технологий содержания и кормления животных: Материалы международной научно – практической конференции, Дубровицы, 28 – 29 мая 2015 года. – Дубровицы: Всероссийский научно – исследовательский институт животноводства имени академика Л. К. Эрнста, 2015. – С. 200 – 202.

57. Комаров, В. Ю. Борьба с маститом, как фактор, влияющий на качество продукции / В. Ю. Комаров // Агробизнес и экология. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 102.

58. Комаров, В. Ю. Ветеринарно – санитарное и зоогигиеническое обоснование изыскания и применения новых средств и способов диагностики, терапии и профилактики мастита у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 06.02.05 / Комаров Владимир Юрьевич. – М., 2016. – 22 с.

59. Комаров, В. Ю. Новые способы и средства диагностики, терапии и профилактики мастита у коров / В. Ю. Комаров // Вестник Орловского государственного аграрного университета. – 2015. – № 5 (56). – С. 82 – 86.

60. Комаров, В. Ю. Новый метод диагностики субклинического мастита коров / В. Ю. Комаров, В. С. Барсуков, Б. Л. Белкин // Животноводство России в условиях ВТО: от фундаментальных и прикладных исследований до высокопродуктивного производства: Материалы Международной научно – практической конференции молодых ученых, Орел, 09 – 11 апреля 2013 года. – Орел: Орловский государственный аграрный университет, 2013. – С. 206 – 208.

61. Копчекчи, М. Е. Опыт использования фитосредств при маститах и эндометритах у коров / М. Е. Копчекчи, А. В. Егунова // Приоритетные и инновационные технологии в животноводстве – основа модернизации

агропромышленного комплекса России: сборник научных статей, Ставрополь, 25 декабря 2018 года. – Ставрополь: Издательство «АГРУС», 2018. – С. 41 – 44.

62. Кривенок, Л. Л. Антимикробная активность и токсикологические свойства средства, дезинфицирующего «Криокс» / Л. Л. Кривенок, Т. Н. Каменская, С. А. Лукьянчик // Вестник Вятского ГАТУ. – 2022. – № 3 (13). – С. 3.

63. Крюков, Н. И. От профилактики болезней молочной железы у коров к благополучию по воспроизводству стада / Н. И. Крюков // Эффективное животноводство. – 2016. – № 2 (123). – С. 22 – 24.

64. Курак, А. С. Пути снижения бактериальной обсемененности молока / А. С. Курак // Животноводство России. – 2014. – № 1. – С. 43 – 46.

65. Ладанова, М. А. Профилактика мастита у высокопродуктивных коров / М. А. Ладанова, А. А. Стекольников, Д. А. Грищенко // Вопросы нормативно – правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 3. – С. 93 – 95.

66. Ларионов, Г. А. Качество молока коров при использовании отечественных средств для обработки вымени / Г. А. Ларионов, О. Ю. Чеченешкина, Н. В. Мардарьева // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2019. – № 11. – С. 43 – 49.

67. Ларионов, Г. А. Мероприятия по улучшению микробиологической безопасности молока коров / Г. А. Ларионов, О. Ю. Чеченешкина, Н. В. Мардарьева, Н. В. Щипцова // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2019. – № 1 (29). – С. 44 – 49.

68. Ларионов, Г. А. Поражение вымени коров при субклиническом мастите / Г. А. Ларионов, Л. М. Вязова, О. Н. Дмитриева // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2015. – № 2 (14). – С. 62 – 66.

69. Ларионов, Г. А. Сравнительный анализ применения средств для обработки вымени в профилактике маститов и повышении качества молока коров / Г. А. Ларионов, Е. С. Ятрусева, О. Ю. Чеченешкина // Аграрный вестник Урала. – 2021. – № 7 (210). – С. 66 – 74.

70. Лузова, А. В. Влияние иммунокоррекции организма коров при профилактике мастита на качество молока / А. В. Лузова, В. Г. Семенов //

Фундаментальные аспекты и практические вопросы современной микробиологии и биотехнологии: Материалы Национальной научно – практической конференции с международным участием, посвященной 70 – летию со дня рождения доктора биологических наук, профессора, Почетного работника высшего профессионального образования РФ, Заслуженного деятеля науки и техники Ульяновской области Дмитрия Аркадьевича Васильева, Ульяновск, 29 сентября 2022 года. – Ульяновск: Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, 2022. – С. 326 – 332.

71. Лузова, А. В. Неспецифическая резистентность организма коров к маститу на фоне применения иммуностимуляторов / А. В. Лузова, В. Г. Семенов, Н. К. Кириллов, Е. Д. Чиргин, Д. Э. Бирюкова // Ветеринарный врач. – Казань, 2022. – № 2. – С. 40 – 48.

72. Манаенкова, Ю. В. Изучение иммунотоксичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы / Ю. В. Манаенкова, С. О. Лощинин, А. В. Егунова, Н. И. Денисова, Е. С. Козлов, А. С. Козлова // Инновации, современные тенденции развития животноводства и зоотехнической науки: методы, технологии, экологическая безопасность производства и переработки сельскохозяйственной продукции: Сборник статей Международной научно – практической конференции; ФГБОУ ВО Вавиловский университет. – Саратов, 2024. – С.156 – 161.

73. Манаенкова, Ю. В. Распространение и сезонность возникновения заболеваний молочной железы в хозяйствах Волгоградской области / Ю. В. Манаенкова, С. О. Лощинин, А. В. Егунова, Н. И. Денисова, Е. С. Козлов, А. А. Шелковая // Инновации, современные тенденции развития животноводства и зоотехнической науки: методы, технологии, экологическая безопасность производства и переработки сельскохозяйственной продукции: Сборник статей Международной научно – практической конференции; ФГБОУ ВО Вавиловский университет. – Саратов, 2024. – С.165 – 168.

74. Меркулова, Е. Ю. Гигиена вымени – основной фактор профилактики мастита у коров / Е. Ю. Меркулова // Наука в современном мире: Сборник научных трудов по материалам XVI Международной научно – практической конференции, Анапа, 08 декабря 2020 года. – Анапа: Общество с ограниченной ответственностью «Научно – исследовательский центр экономических и социальных процессов» в Южном Федеральном округе, 2020. – С. 135 – 138.

75. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 10993–10–2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия. Москва Стандартиформ, – 2010. – 27 с.

76. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 10993–2–2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными. Москва Стандартиформ, – 2009. – 16 с.

77. Николаев, Г. В. Комплексный подход к лечению субклинического мастита / Г. В. Николаев // Перспективы развития научной и инновационной деятельности молодежи в ветеринарии: Материалы международной научно – практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых, пос. Персиановский, 15 июля 2022 года. – пос. Персиановский: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской государственный аграрный университет», 2022. – С. 137 – 140.

78. Нистратова, М. В. Изменение качества молока у коров после применения гигиенических средств на основе хлоргексидина биглюконата и полигексаметилен бигуанида / М. В. Нистратова, А. В. Филатова, Д. В. Кривенко, С. О. Лощинин // Научная жизнь. – 2020. – Т. 15, № 2 (102). – С. 242 – 250.

79. Павленко, О. Б. Лечение мастита у коров с применением биологически активных препаратов / О. Б. Павленко, А. Р. Перегончий // Теория и практика инновационных технологий в АПК: Материалы национальной научно – практической конференции, Воронеж, 21 – 25 марта 2022 года. Том Часть VIII. –

Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет им. Императора Петра I, 2022. – С. 228 – 230.

80. Патент № 2787381 С1 Российская Федерация, МПК А61К 8/06, А61К 8/97. Крем для доения: № 2021123728: заявл. 06.08.2021: опубл. 09.01.2023 / А. Ю. Алиев, А. М. Биттиров, К. А. Карпущенко, С. Ш. Абдулмагомедов; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный аграрный научный центр Республики Дагестан».

81. Писаренко, Н. А. Ветеринарно – санитарная оценка молока при субклиническом мастите / Н. А. Писаренко, Н. В. Белугин, В. С. Скрипкин, Н. В. Федота // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2016. – № 5. – С. 46 – 50.

82. Подрез, В. Н. Влияние санитарной обработки доильно – молочного оборудования на показатели бактериальной обсемененности / В. Н. Подрез, М. М. Карпеня, А. М. Карпеня, М. С. Ухов // Гигиенические и технологические аспекты повышения продуктивности животных: Материалы Международной научно – практической конференции, посвященной 65–летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, доктора сельскохозяйственных наук, профессора В. А. Медведского, Витебск, 02 – 04 ноября 2022 года. – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2022. – С. 59 – 63.

83. Подрез, В. Н. Гигиеническая защита сосков вымени в профилактике заболеваемости коров маститом / В. Н. Подрез, М. А. Лытина // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2021. – Т. 57, № 1. – С. 108 – 112.

84. Подрез, В. Н. Качество молока – сырья при использовании различных моющих – дезинфицирующих средств для обработки доильного оборудования / В. Н. Подрез, А. М. Карпеня, С. Л. Карпеня, Ю. В. Шамич // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 167 – 170.

85. Подрез, В. Н. Профилактика мастита путем санитарной обработки вымени коров / В. Н. Подрез, М. М. Карпеня, А. М. Карпеня, Ю. В. Шамич, М. А. Лытина // Прогрессивные и инновационные технологии в молочном и мясном скотоводстве: Материалы Международной научно – практической конференции, Витебск, 03 – 05 ноября 2021 года. – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2021. – С. 220 – 225.

86. Подрез, В. Н. Эффективность санитарной обработки доильно – молочного оборудования при использовании моющего средства «ULTRAMIL CIP» / В. Н. Подрез, М. М. Карпеня, А. М. Карпеня, М. С. Ухов // Научные исследования – сельскохозяйственному производству: Материалы II Международной научно – практической Интернет – конференции, Орел, 23 марта 2023 года. – Орел: Издательство Картуш, 2023. – С. 392 – 398.

87. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218 – 14 «Санитарноэпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально – биологических клиник (вивариев)».

88. Прохорова, А. Ю. Диагностика, методы лечения и профилактики маститов у крупного рогатого скота / А. Ю. Прохорова, Н. Г. Курочкина // Молодежь и наука. – 2017. – № 4 – 1. – С. 57.

89. Решетка, М. Б. Профилактика и лечение мастита без применения химиотерапевтических средств: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 06.02.03, 06.02.06 / Решетка, Михаил Борисович. – Краснодар, 2013. – 24 с.

90. Решетка, М. Б. Распространение мастита у коров и разработка средства профилактики мастита в период сухостоя / М. Б. Решетка // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 88. – С. 826 – 840.

91. Родин, Н. В. Этиология, диагностика и оценка молока при функциональных нарушениях молочной железы у коров / Н. В. Родин, А. В.

Авдеенко, Д. Абдессемед, В. С. Авдеенко // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2013. – № 10. – С. 27 – 29.

92. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

93. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // под общ. Члена – корреспондента РАМН, профессора ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005, – 832 с.

94. Ряпосова, М. В. Проблема заболеваемости высокопродуктивных коров маститом / М. В. Ряпосова, У. В. Сивкова, М. Н. Исакова // БИО. – 2020. – № 4 (235). – С. 22 – 27.

95. Савинова, А. А. Профилактика мастита и ее влияние на качество молока / А. А. Савинова, В. М. Шальных // Состояние и перспективы научно – технологического развития рыбопромышленного комплекса Российской Федерации: Материалы Всероссийской научно – практической конференции (с международным участием), Махачкала, 19 мая 2021 года. – Махачкала: ИП «Магомедалиева С. А.», 2021. – С. 181 – 186.

96. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621735 «Повышение качества молока, полученного от коров при применении гигиенических средств для дезинфекции сосков вымени до и после доения» / Ю. В. Бибаева, А. В. Филатова // Заявка № 2022621524 от 27.06.2022; опубликовано 14.07.2022. – Бюл. № 7. – 1с.

97. Семиволос, А. М. Безмедикаментозный метод лечения коров с субклинической формой мастита / А. М. Семиволос, Д. Н. Токарев // Современные научные тенденции в ветеринарии: Сборник статей Международной научно – практической конференции, Пенза, 01 – 02 декабря 2022 года. – Пенза: Пензенский государственный аграрный университет, 2023. – С. 94 – 97.

98. Семиволос, А. М. Возможности СВЧ – излучения дециметрового диапазона как безмедикаментозного метода лечения коров при субклиническом

мастите / А. М. Семиволос, И. В. Алексеева // Аграрный научный журнал. – 2016. – № 4. – С. 40 – 44.

99. Семиволос, А. М. Оценка эффективности лечения коров при субклиническом мастите / А. М. Семиволос, С. А. Семиволос, И. И. Калюжный // Аграрный научный журнал. – 2022. – № 7. – С. 78 – 80.

100. Семиволос, А. М. Сравнительная оценка эффективности лечения коров при субклинической форме мастита различными лекарственными препаратами / А. М. Семиволос, Е. А. Студникова // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2013. – № 2. – С. 40 – 41.

101. Сергеева, М. А. Сравнительный анализ использования дезинфицирующих средств для обработки вымени коров / М. А. Сергеева // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2016. – № 3. – С. 58 – 61.

102. Студникова, Е. А. Особенности поражения вымени коров субклиническим маститом / Е. А. Студникова, А. М. Семиволос // Аграрная наука в XXI веке: проблемы и перспективы: Материалы VIII Всероссийской научно – практической конференции, Саратов, 01 – 31 марта 2014 года. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью «Буква», 2014. – С. 281 – 283.

103. Тимошенко, В. Н. Обработка сосков – важная профилактика маститов / В. Н. Тимошенко, А. А. Музыка, Н. И. Песоцкий // Наше сельское хозяйство. Ветеринария и животноводство. – 2014. – № 24. – С. 38 – 41.

104. Тшивале, Б. М. Частота заболеваемости коров субклиническим маститом и оценка качества молока / Б. М. Тшивале, Ю. В. Бибаева, А. В. Филатова // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедр клинической диагностики, внутренних болезней животных им. Синева А. В., акушерства и оперативной хирургии, Санкт-Петербург, 29 – 30 сентября 2022 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2022. – С. 362–364.

105. Федотов, С. В. Совершенствование акушерско – маммологической диспансеризации коров в сухостойный период / С. В. Федотов, А. Ю. Алиев, И. С. Жеребцов, Н. С. Белозерцева // Ветеринария Кубани. – 2022. – № 4. – С. 10 – 12.

106. Филатова, А. В. Изучение хронической токсичности субстанции «ГАЛФ127КЕЛМУ1М2П» на основе полимерных матриц / А. В. Филатова, Ю. В. Бибаева, В. В. Строгов // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: материалы международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедр клинической диагностики, внутренних болезней животных им. Синева А. В., акушерства и оперативной хирургии, Санкт–Петербург, 29 – 30 сентября 2022 года. – Санкт–Петербург: Санкт–Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2022. – С. 309–311.

107. Филатова, А. В. Ветеринарно – санитарная оценка качества молока коров после обработки сосков вымени гигиеническими средствами / А. В. Филатова, Ю. В. Бибаева, М. В. Нистратова, В. С. Авдеенко, Б. Б. Булатханов // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2022. – № 2 (42). – С. 152 – 159.

108. Филатова, А. В. Доклиническая оценка гигиенических средств на основе хлоргексидина биглюконата / А. В. Филатова, М. И. Калабеков, М. В. Нистратова, Ю. В. Бибаева // Научная жизнь. – 2020. – Т. 15, № 12 (112). – С. 1683 – 1693.

109. Филатова, А. В. Доклиническая оценка субстанции «ГАЛФ127КЕЛМУ1М2П» на основе полимерных матриц / А. В. Филатова, Ю. В. Бибаева, В. С. Авдеенко, С. О. Лощинин // Научная жизнь. – 2023. – Т. 18, № 4 (130). – С. 590 – 602.

110. Филатова, А. В. Качество молока у коров, содержащихся при различной технологии и применения гигиенических средств для дезинфекции сосков перед и после доения / А. В. Филатова, Ю. В. Бибаева, М. В. Нистратова // Материалы конференции профессорско – преподавательского состава и аспирантов по итогам научно – исследовательской, учебно – методической и воспитательной работы за 2020 год: Сборник статей материалов конференции,

Саратов, 16 – 17 марта 2021 года / Под общей редакцией Н.В. Неповинных, О.М. Поповой. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью «Центр социальных агроинноваций СГАУ», 2021. – С. 234 – 238.

111. Филатова, А. В. Клиническая оценка субстанции «ГАЛФ127КЕЛМУ1М2П» на основе полимерных матриц при использовании системы роботизированного доения GEA DairyProQ / А. В. Филатова, Ю. В. Бибаева, Б. М. Тшивале, В. С. Авдеенко, Г. С. Никитин, К. В. Племяшов, В. Д. Кочарян, А. В. Бульбан // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 3. – С. 204 – 212.

112. Филатова, А. В. Создание композиционного гигиенического средства «ГАЛФ127КЕЛМУ1М2П» на основе полимерных матриц / А. В. Филатова, С. В. Козлов, Ю. В. Бибаева, В. С. Авдеенко, С. О. Лощинин // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2022. – Т. 58, № 3. – С. 73 – 77.

113. Филиппова, О. Б. Мастит вымени коров и рентабельность молочного производства / О. Б. Филиппова, Е. И. Кийко // Инновации в сельском хозяйстве. – 2015. – № 3 (13). – С. 275 – 279.

114. Цой, Ю. А. Состояние и тенденции развития роботизированного оборудования для доения коров / Ю. А. Цой, Н. П. Мишуров // Техника и оборудование для села. – 2019. – № 5 (263). – С. 2 – 9.

115. Челнокова, М. И. Диагностика и терапия мастита коров / М. И. Челнокова, Н. А. Щербакова // Известия Великолукской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 1. – С. 20 – 24.

116. Шляхтунов, В. И. Получение и первичная обработка молока в условиях молочно – товарных ферм и комплексов / В. И. Шляхтунов, В. Н. Подрез, М. М. Карпеня, А. М. Карпеня / «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2019. – 135 с.

117. Шумова, Т. Б. Антимикробные защитные пленки для молочного скота / Т. Б. Шумова, И. П. Чихачева, О. А. Зюкина // Farm News. – 2018. – № 1. – С. 14 – 17.
118. Шурманова, Е. И. Оценка состояния здоровья вымени у коров симментальской породы при роботизированной системе доения в условиях молочной фермы в Германии / Е. И. Шурманова, И. М. Мильштейн, А. С. Баркова // Ветеринария Кубани. – 2021. – № 3. – С. 3 – 6.
119. «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes», CETS - 123, 18.03.1986, Strasbourg.
120. Andersen, H. J. Mastitis Pathogens. Contagious Pathogens / H. J. Andersen, L. H. Pedersen, F. M. Aarestrup, M. Chriél // Journal of Dairy Science. – 2003. – V. 86. Iss. 4. – P. 1233 – 1239.
121. Aniulis, E. Prevalence and treatment of subclinical mastitis in cows / E. Aniulis, S. Japertas, J. Klimaite // Med. weter. – 2003. – V. 10, Is. 59. – P. 872 – 875.
122. Archer, S. C. Association of season and herd size with somatic cell count for cows in Irish, English, and Welsh dairy herds / S. C. Archer, F. Mc. Coy, W. Wapenaar, M. J. Green // The Veterinary Journal. – 2013. – V. 196. – P. 515 – 521.
123. Berry, E. A. The effect of selective dry cow treatment on new intramammary infections / E. A. Berry, J. E. Hillerton // J. Dairy Sci. – 2002. – V. 85. – P. 112 – 121.
124. Besier, J. Effects of attachment of hind teats before cleaning and attachment of front teats on milking characteristics in automatic milking systems / J. Besier, G. Schüpbach – Regula, O. Wellnitz, R. M. Bruckmaier // Journal of Dairy Science. – 2017. – V. 100, Is. 4. – P. 3091 – 3095.
125. Bhutto, A. L. Udder shape and teat – end lesions as potential risk factors for high somatic cell counts and intra – mammary infections in dairy cows / A. L. Bhutto, R. D. Murray, Z. Woldehiwet // The Veterinary Journal. – 2010. – V. 183. – P. 63 – 67.
126. Blowey, R. Mastitis Control in Dairy Herds / R. Blowey, P. Edmondson // 2<sup>nd</sup> edn, CAB International, Oxfordshire. – 2010. – P. 1 – 4.

127. Brade, W. Rinderzucht und Milcherzeugung – Empfehlungen für die Praxis / W. Brade, G. Flahowsky // Landbauforschung Volkenrode, Sonderheft Hannover. – 2005. – P. 207.
128. Bradley, A. J. Bovine mastitis: an evolving disease / A. J. Bradley // Vet J. – 2002. – V. 164. – P. 116 – 128.
129. Bradley, A. J. Study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period / A. J. Bradley, M. J. Green // J. Dairy Sci. – 2000. – V. 83. – P. 1957 – 1965.
130. Breen, J. E. Quarter and cow risk factors associated with the occurrence of clinical mastitis in dairy cows in the United Kingdom / Breen, M. J. Green, A. J. Bradley // Journal of Dairy Science. – 2009. – V. 92, Is.6. – P. 2551 – 2561.
131. Bunting, Sh. They went outside their comfort zone to improve teat end health / Sh. Bunting // Farmshine. – 2006– V. 7. – P. 1 – 4.
132. Burton, J. L. Immunity and mastitis. Some new ideas for an old disease / J. L. Burton, R. J. Erskine // The Veterinary Clinics North American Food Animal Practice. – 2003. – V. 19. – P. 1 – 45.
133. Cao, L. T. Efficacy of Nisin in Treatment of Clinical Mastitis in Lactating Dairy Cows / L. T. Cao, J. Q. Wu, F. Xie, S. H. Hu, Y. Mo // Journal of Dairy Science. – 2007. – V. 90, Is. 8. – P. 3980 – 3985.
134. Capuco, A. V. Effect of teatcup liner tension on teat canal keratin and teat condition in cows / A. V. Capuco, D. L. Wood, J. Quast // Journal of Dairy Research. – 2000. – V. 67. – P. 319 – 327.
135. Erskine, R. J. Efficacy of Systemic Ceftiofur as a Therapy for Severe Clinical Mastitis in Dairy Cattle / R. J. Erskine, P. C. Bartlett, J. L. VanLente, C. R. Phipps // Journal of Dairy Science. – 2002. – V. 10, Is. 85. P. 2571 – 2575.
136. Ferguson, J. D. Prevalence of Mastitis Pathogens in Ragusa, Sicily, from 2000 to 2006 / J. D. Ferguson, G. Azzaro, M. Gambina, G. Licitra // Journal of Dairy Science. – 2007. – V. 90, Is. 12. – P. 5798 – 5813.

137. Ferneborg, S. The effect of pulsation ratio on teat condition, milk somatic cell count and productivity in dairy cows in automatic milking / S. Ferneborg, K. Svennersten – Sjaunja // *Journal of Dairy Research*. – 2015. – V. 82, Is. 4 – P 453 – 459.

138. Filatova, A. V. Functional state of the udder of cows after the treatment of the udder nipples with hygiene products during milking / A. V. Filatova, Yu. V. Bibaeva, S. V. Kozlov [et al.] // *Bio web of conferences: International Scientific and Practical Conference “Fundamental Scientific Research and Their Applied Aspects in Biotechnology and Agriculture” (FSRAABA 2021)*, Tyumen, 19 – 20 июля 2021 года. – Tyumen: EDP Sciences, 2021. – P. 06035.

139. Filatova, A. V. Milk quality and its technological suitability for processing after the disinfection of the udder teats in cows / A. V. Filatova, Y. V. Bibaeva, S. V. Kozlov [et al.] // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, Michurinsk, 12 апреля 2021 года. – Michurinsk, 2021. – P. 012100.

140. Francoz, D. A. Systematic review and qualitative analysis of treatments other than conventional antimicrobials for clinical mastitis in dairy cows / D. Francoz, V. Wellemans, J. P. Dupre, J. P. Roy, F. Labelle, P. Lacasse, S. Dufour // *Journal of Dairy Science*. – 2017. – V. 100, Is. 10. – P. 7751 – 7770.

141. Franz, S. Ultrasonography of the bovine udder and teat / S. Franz, M. Flock, M. Hofmann – Parisot // *Veterinary Clinic of North America, Food Animal Practice*. – 2009. – V. 25. – P. 669 – 685.

142. Gill1, J. J. Efficacy and Pharmacokinetics of Bacteriophage Therapy in Treatment of Subclinical Staphylococcus Aureus Mastitis in Lactating Dairy Cattle / J. J. Gill1, J. C. Pacan, M. E. Carson, K. E. Leslie, M. W. Griffiths1, P. M. Sabour // *Antimicrob. Agents Chemother*. September. – 2006. – V. 9 (50). P. 2912 – 2918.

143. Hamann, J. Massnahmen zur Mastitis bekämpfung unter Praxisbedingungen / J. Hamann, W. Heeschen // *Tierzuchter*. – 1985. – V.8 (37). – P.346 – 347.

144. Janosi, S. Correlations among the somatic cell count of individual bulk milk, result of the California mastitis test and bacteriological status of the udder in dairy cows / S. Janosi, Z. Baltay // *Acta veter. hung.* – 2004. – V. 52 (2). – P. 173 – 183.

145. Jevinova, P. The determination of oxytetracycline residues in milk after the medication of cows / P. Jevinova, E. Dudrikova, J. Sokol // *Folia veterinaria*; Univ. of veterinary medicine. Kosice. – 2005. V. 49 (2). – P. 99 – 103.
146. Kaneko, K. Bovine Subclinical Mastitis Diagnosed on the Basis of Amyloid A Protein in Milk / K. Kaneko, N. Uchida, S. Kawakami // *J. Japan Veter. Med. Assn.* – 2004. – V. 57 (8). – P. 515 – 518.
147. Kikkers, B. The incidence of mastitis treated with antibiotics in large – scale Hungarian Holstein–Friesian dairy farms / B. Kikkers, L. Ozsvari // *Acta veter. hung.* – 2004. – V. 52 (1). – P. 19 – 32.
148. Kingwill, R. G. The effect of a mastitis control systems on levels of subclinical and clinical mastitis in two years // R. G. Kingwill, F. K. Neave, F. H. Dodd, T. K. Griffin *Veter. Rec.* – 1970. – V. 25. – P. 94 – 100.
149. Klastrup, N. Bovine mastitis. Defenition and guidelines for diagnosis / N. Klastrup // *Kiel, mitchwirt. Forschungsber.* – 2002. V. 37 (3). – P. 254 – 260.
150. Kossaibati, M. A. The costs of clinical mastitis in UK dairy herds / M. A. Kossaibati // *Cattle Practice.* – 2000. – V. 8. – P. 323 – 328.
151. Leitnera, G. Immunotherapy of mastitis / G. Leitnera, Y. Pinchasovb, E. Moragc, Y. Spanierc, S. Jacobyd, D. Eliauc, J. Pitcovskie // *Veterinary Immunology and Immunopathology.* – 2013. V. 153, Is. 3–4. – P. 209 – 216.
152. Malinowski, E. Etiological agents of dairy cows mastitis in western part of Poland / E. Malinowski, H. Lassa, A. Klossowska // *Pol. J. veter. Sci.* – 2006. – V. 9 (3). – P. 191 – 194.
153. Malinowski, E. Stan zdrowotny gruczolu mlekowego krow i czynniki etiologiczne mastitis w przypadkach wysokiej liczby komorek somatycznych w mleku zbiorczym / E. Malinowski, A. Klossowska, M. Kaczmarowski // *Med. weter.* – 2003. – V. 59 (2). – P. 128 – 132.
154. Middleton, J. R. Influence of *Staphylococcus aureus* strain on mammary quarter milk production / J. R. Middleton, L. K. Fox // *Veter. Rec.* – 2002. – V. 150 (13). – P. 411 – 413.

155. Mukherjee, R. The activity of milk leukocytes in response to a water – soluble fraction of mycobacterium phlei in bovine subclinical mastitis / R. Mukherjee, G. C. Ram, P. K. Dash // *Veterinary Research Communications*; Dordrecht. – 2004. – V. 28 (1). – P. 47 – 54.

156. Oliver, S. P. Efficacy of Extended Ceftiofur Intramammary Therapy for Treatment of Subclinical Mastitis in Lactating Dairy Cows / S. P. Oliver, B. E. Gillespie, S. J. Headrick, H. Moorehead, L. P. Lunn, H. H. Dowlen, D. L. Johnson, K. C. Lamar, S. T. Chester, W. M. Moseley // *Journal of Dairy Science*. – 2004. – V. 87, Is. 8. – P. 2393 – 2400.

157. Owens, M. Dry cow therapy. / M. Owens // *South. Dakota State Univer., Dairymens confer.* – Brookings. – 1987. – P.15 – 18

158. Owens, W. E. Mastitis Therapy and Control | Medical Therapy Options / W. E. Owens, S. C. Nickerson // *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)*. – 2011. – P. 435 – 439.

159. Owens, W.E. Efficacy of Parenterally or Intramammarily Administered Tilmicosin or Ceftiofur Against Staphylococcus Aureus Mastitis During Lactation / W. E. Owens, S. C. Nickerson, C. H. Ray // *Journal of Dairy Science*. – 2004. V. 87, Is. 3. – P. 583 – 592.

160. Peeler, E. J. Study of clinical mastitis in British dairy herds with bulk milk somatic cell counts less than 150, 000 cells / ml / E. J. Peeler, M. J. Green, J. L. Fitzpatrick // *Veter. Rec.* – 2002. – V. 151 (6). – P. 170 – 176

161. Pol, M. Relationship Between Antimicrobial Drug Usage and Antimicrobial Susceptibility of Gram – Positive Mastitis Pathogens / M. Pol, P. L. Ruegg // *Journal of Dairy Science*. – 2007. V. 90, Is. 1. – P. 262 – 273.

162. Radkowski, M. The effect of polyphosphates on streptococci isolated from mastitis cases / M. Radkowski // *Pol. J. veter. Sci.* – 2006. – V. 9 (1). – P. 135 – 138.

163. Shpige, N. Y. Efficacy of Cefquinome for Treatment of Cows with Mastitis Experimentally Induced Using Escherichia coli / N. Y. Shpige, D. Levin, M. Winkler, A. Saran, G. Ziv, A. Böttner // *Journal of Dairy Science*. – 1997. – V. 80, Is. 2. – P. 318 – 323.

164. Spakauskas, V. Investigations of efficacy and toxicity of a new antiseptic gel for treatment of udder skin diseases / V. Spakauskas, I. Klimiene // Veterinarija ir zootechnika / Lietuvos veterinarijos akad. Kaunas. – 2006. – V. 34 (56). – P. 49 – 53.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2022621735

**«Повышение качества молока, полученного от коров при применении гигиенических средств для дезинфекции сосков вымени до и после доения»**

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова» (RU)**

Авторы: **Бибеева Юлия Васильевна (RU), Филатова Алена Владимировна (RU)**

Заявка № 2022621524

Дата поступления 27 июня 2022 г.

Дата государственной регистрации  
в Реестре баз данных 14 июля 2022 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

**ЗОЛОТАЯ | 20**  
**ОСЕНЬ | 21**



XXIII ВСЕРОССИЙСКАЯ АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ ВЫСТАВКА

**БЛАГОДАРНОСТЬ**

НАГРАЖДАЕТСЯ

**ФГБОУ ВО Саратовский ГАУ,**  
**г. Саратов**

*За разработку гигиенического средства на основе экстракта алоэ древовидного  
для лечения и профилактики гиперкератоза и мастита у коров*

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д.Н. ПАТРУШЕВ



УТВЕРЖДАЮ  
 Генеральный директор  
 ООО «Сельскохозяйственное  
 предприятие» Донское»  
 Колесниченко А. Б.  
 05 \_\_\_\_\_ 2024 г.

**Акт производственной апробации гигиенического средства на  
 основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для  
 профилактики заболеваний молочной железы**

Мною, главным ветеринарным врачом ООО "Сельскохозяйственное предприятие "Донское", составлен настоящий акт об апробации гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы.

Коровам (400 голов) до доения и после проведения туалета вымени, при помощи пластмассового стаканчика для обработки сосков вымени наносили гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы на протяжении 15 суток.

Достоверно было определено, что в результате применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы, произошло снижение количества бактерий на коже сосков вымени и поверхности молочной железы и отметились улучшение санитарного качества молока.

Группа	Количество проб	Контаминация	
		Секрет вымени (10 <sup>3</sup> бактерий/мл)	Кожа сосков (10 <sup>3</sup> бактерий/см <sup>2</sup> )
Опыт (до обработки)	60	169,83±5,46	30,97±4,11
Опыт (после обработки)	60	112,34±1,38	3,59±0,47
Контроль	60	167,16±3,51	30,23±2,19

После обработки сосков их бактериальная обсемененность снижалась до 3,59±0,47 10<sup>3</sup> бактерий/см<sup>2</sup>, т.е. более чем в 9 раз. А контаминация в образцах молока снижалась до 112,34±1,38 10<sup>3</sup> бактерий/мл, т.е. на 21,3%.

Показатели	Контрольная группа (соски вымени в процессе доения не обрабатывали)	Подопытная группа (соски обрабатывали гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного)	
		1-е сутки	7-е сутки
Содержание лактоглобулинов в образцах молока, мг/мл	23,9±0,5	21,3±0,5*	30,6±0,3*
Коэффициент бактерицидности вымени, %	50,5 ± 1,2	75,4±1,1**	85,3±2,2**

Примечание: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,0187,6 \pm 2,1$

Активное присутствие микрофлоры в молоке не обработанных коров гигиеническими средствами в процессе доения, а также после обработки через сутки снизилось в 5 раз в сравнение с контрольными образцами, что связано с сведением к нулю наличия другой, «конкурентной», микрофлоры. Исследование проб молока, полученных от контрольной группы коров содержание лактоглобулинов составила 23,9±0,5 мг/мл. В то время как в образцах молока полученных от коров опытной группы (которым обрабатывались соски гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в процессе доения) содержание лактоглобулинов составила через семь суток 30,6±0,3 мг/мл. Коэффициент бактерицидности вымени в полученных образцах составил 50,5% в контрольной группе, а после семи суток обработки вымени в процессе доения с гигиеническим средством на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного 85,3%.

Субстанция не изменяет биохимических и технологических свойств молока. В результате применения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы у животных снизился уровень заболеваемости субклиническим маститом в 1,67 раз через 15 суток применения, а кожа сосков вымени стала более эластичной и упругой, что положительно сказывается при использовании системы роботизированного доения GEA DairyProQ.

Таким образом, гигиеническое средство на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы показало высокую профилактическую эффективность, результаты научных исследований об апробации гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного для профилактики заболеваний молочной железы, внедрены в практическую деятельность ООО "Сельскохозяйственное предприятие "Донское", и используются при проведении профилактических мероприятий нацеленных на снижение заболеваний молочной железы.

Зам. генерального  
директора по животноводству,  
главный ветеринарный врач ООО  
«СП «Донское»



Н.В. Харьбин

## Приложение 4

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутривентральное введение в дозе 6000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно-розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивальной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягковатой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

## Приложение 5

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутривенное введение в дозе 8000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивальной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягкой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

## Приложение 6

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутрижелудочное введение в дозе 10000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивальной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягкой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	-	+	-	+	-	+	+	+
Через 30 минут	-	+	-	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

## Приложение 7

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутрижелудочное введение 0,9% раствора натрия хлорида в максимальной дозе (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивальной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягкой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

**Приложение 8**

Гематологические показатели крови крыс при однократном внутрижелудочном введении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Крыса 6	Среднее, M±m
<b>Первая группа (6000 мг/кг)</b>								
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,64	8,95	8,64	8,69	9,01	8,97	<b>8,8±0,19</b>
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,54	6,80	6,80	6,01	6,60	6,49	<b>6,5±0,30</b>
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,35	1,48	1,54	1,26	1,50	1,16	<b>1,4±0,16</b>
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,75	1,68	1,66	1,43	1,91	1,72	<b>1,7±0,16</b>
5.	LYM, %	78,20	78,30	78,00	76,50	77,30	79,30	<b>77,9±1,00</b>
6.	MID, %	3,70	4,80	5,40	4,80	5,60	4,80	<b>4,9±0,70</b>
7.	GRA, %	18,10	16,90	16,60	18,70	17,10	15,90	<b>17,2±1,07</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,09	8,15	8,18	8,78	8,14	8,09	<b>8,2±0,28</b>
9.	HGB, g/L	135,00	144,00	125,00	136,00	123,00	126,00	<b>131,5±8,57</b>
10.	HCT, %	42,09	43,19	44,38	43,24	45,91	42,30	<b>43,5±1,50</b>
11.	MCV, Fl	51,00	52,00	51,00	51,00	51,00	50,00	<b>51,0±0,66</b>
12.	MCH, Pg	16,00	16,80	15,80	15,90	15,80	16,90	<b>16,2±0,53</b>
13.	MCHC, g/L	315,00	312,00	313,00	310,00	313,00	319,00	<b>313,7±3,23</b>
14.	RDWc, Fl	16,90	17,10	17,40	17,70	19,50	18,70	<b>17,9±1,06</b>
<b>Вторая группа (8000 мг/кг)</b>								
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,90	8,70	8,60	7,70	9,00	8,60	<b>8,6±0,48</b>
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,40	6,20	6,36	6,91	6,82	6,26	<b>6,5±0,31</b>
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,19	1,61	1,23	1,32	1,53	1,15	<b>1,3±0,20</b>
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,82	1,92	1,57	1,68	1,52	1,86	<b>1,7±0,17</b>
5.	LYM, %	77,30	79,40	76,90	78,50	78,60	77,80	<b>78,1±0,97</b>
6.	MID, %	4,60	4,80	4,70	5,30	4,30	4,60	<b>4,7±0,35</b>
7.	GRA, %	18,10	15,80	18,40	16,20	17,10	17,60	<b>17,2±1,09</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,18	8,82	8,27	8,21	8,18	8,52	<b>8,4±0,27</b>
9.	HGB, g/L	128,00	137,00	141,00	138,00	127,00	126,00	<b>132,8±6,88</b>
10.	HCT, %	43,53	42,30	44,15	42,70	43,38	44,90	<b>43,5±0,99</b>
11.	MCV, Fl	51,00	53,00	53,00	50,00	50,00	51,00	<b>51,3±1,43</b>
12.	MCH, Pg	16,30	15,80	16,10	16,70	16,30	16,40	<b>16,3±0,32</b>
13.	MCHC, g/L	311,00	315,00	314,00	317,00	313,00	312,00	<b>313,7±2,27</b>
14.	RDWc, Fl	16,90	17,50	18,30	17,90	16,90	17,10	<b>17,4±0,60</b>

Третья группа (10000 мг/кг)								
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,92	8,63	8,67	9,17	8,39	8,69	<b>8,7±0,28</b>
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,44	6,61	6,52	6,76	6,57	6,57	<b>6,6±0,11</b>
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,12	1,32	1,43	1,36	1,24	1,53	<b>1,3±0,15</b>
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,88	1,89	1,75	1,65	1,72	1,99	<b>1,8±0,13</b>
5.	LYM, %	77,20	76,60	77,80	78,70	79,30	78,10	<b>78,0±1,03</b>
6.	MID, %	5,50	4,90	4,10	4,30	4,60	4,70	<b>4,7±0,52</b>
7.	GRA, %	17,30	17,50	18,10	16,90	16,10	17,20	<b>17,2±0,70</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,18	8,70	8,37	8,86	8,36	8,19	<b>8,4±0,29</b>
9.	HGB, g/L	127,00	142,00	126,00	132,00	141,00	123,00	<b>131,8±8,43</b>
10.	HCT, %	43,56	42,78	44,40	42,56	43,57	44,09	<b>43,5±0,75</b>
11.	MCV, fl	51,00	54,00	52,00	51,00	52,00	52,00	<b>52,0±1,15</b>
12.	MCH, Pg	16,30	16,70	15,90	16,50	16,20	15,80	<b>16,2±0,36</b>
13.	MCHC, g/L	312,00	317,00	312,00	314,00	315,00	316,00	<b>314,3±2,17</b>
14.	RDWc, fl	16,90	17,30	17,60	18,40	17,90	17,30	<b>17,6±0,55</b>
Контрольная группа								
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,82	8,73	8,62	8,76	8,88	8,96	<b>8,8±0,13</b>
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,48	6,66	6,76	6,83	6,28	6,43	<b>6,6±0,22</b>
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,28	1,44	1,52	1,42	1,19	1,62	<b>1,4±0,16</b>
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,92	1,63	1,78	1,61	1,42	1,53	<b>1,6±0,19</b>
5.	LYM, %	77,60	78,70	77,90	76,60	77,30	78,20	<b>77,7±0,77</b>
6.	MID, %	4,90	4,50	5,20	4,60	4,60	4,20	<b>4,7±0,36</b>
7.	GRA, %	17,50	16,80	16,90	18,80	18,10	17,60	<b>17,6±0,79</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,07	8,14	8,14	8,19	8,72	8,58	<b>8,3±0,29</b>
9.	HGB, g/L	145,00	142,00	124,00	132,00	122,00	128,00	<b>132,2±9,94</b>
10.	HCT, %	44,75	42,76	42,86	43,77	42,80	43,48	<b>43,4±0,82</b>
11.	MCV, fl	52,00	52,00	52,00	52,00	54,00	51,00	<b>52,2±1,03</b>
12.	MCH, Pg	16,30	15,80	16,20	16,70	16,40	16,30	<b>16,3±0,31</b>
13.	MCHC, g/L	314,00	313,00	316,00	311,00	313,00	311,00	<b>313,0±1,99</b>
14.	RDWc, fl	16,90	17,40	16,80	17,60	17,30	17,30	<b>17,2±0,32</b>

**Приложение 9**

Биохимические показатели крови крыс при однократном внутрижелудочном введении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Крыса 6	Среднее, M±m
<b>Первая группа (6000 мг/кг)</b>								
1.	АЛТ, Е/л	67,71	63,98	66,00	61,98	64,76	66,90	<b>65,2±2,19</b>
2.	АСТ, Е/л	56,48	52,98	58,69	54,96	59,38	57,91	<b>56,7±2,55</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	261,93	269,22	265,57	267,91	269,90	261,35	<b>266,0±3,86</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,02	7,63	7,81	7,61	7,37	7,25	<b>7,4±0,30</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	43,97	47,83	42,13	49,31	46,16	46,82	<b>46,0±2,74</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,33	0,32	0,34	0,28	0,33	0,35	<b>0,3±0,03</b>
7.	Белок общий, г/л	76,28	74,72	71,34	77,22	76,28	72,65	<b>74,7±2,43</b>
8.	Альбумин, г/л	33,28	32,82	36,18	37,49	39,53	30,07	<b>34,9±3,64</b>
9.	Глобулин, г/л	43,00	41,90	45,16	49,73	46,75	42,58	<b>44,9±3,14</b>
<b>Вторая группа (8000 мг/кг)</b>								
1.	АЛТ, Е/л	65,98	66,60	63,17	62,83	67,98	66,94	<b>65,6±2,21</b>
2.	АСТ, Е/л	53,29	54,22	56,74	50,62	59,77	56,43	<b>55,2±3,33</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	261,88	269,90	267,02	265,31	265,56	266,21	<b>266,0±2,73</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,05	7,39	7,19	7,93	7,72	7,27	<b>7,4±0,35</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	43,84	45,72	47,78	46,04	49,42	43,53	<b>46,1±2,38</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,26	0,27	0,33	0,27	0,31	0,33	<b>0,3±0,03</b>
7.	Белок общий, г/л	70,16	71,31	71,83	77,95	76,88	75,30	<b>73,9±3,39</b>
8.	Альбумин, г/л	39,09	34,50	38,30	31,46	32,21	38,24	<b>35,6±3,52</b>
9.	Глобулин, г/л	41,07	46,81	43,53	49,49	40,67	45,06	<b>44,4±3,57</b>
<b>Третья группа (10000 мг/кг)</b>								
1.	АЛТ, Е/л	69,26	65,06	65,27	62,18	64,37	68,65	<b>65,8±2,82</b>
2.	АСТ, Е/л	54,22	54,50	54,59	50,31	57,71	59,70	<b>55,2±3,39</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	267,16	268,91	264,79	263,07	260,61	266,32	<b>265,1±3,13</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,48	7,17	7,72	7,58	7,27	7,86	<b>7,5±0,28</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	42,62	44,01	48,06	47,85	46,65	47,99	<b>46,2±2,45</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,29	0,28	0,26	0,25	0,31	0,30	<b>0,3±0,02</b>
7.	Белок общий, г/л	72,34	71,16	74,60	78,48	78,06	75,00	<b>74,9±3,09</b>
8.	Альбумин, г/л	37,84	31,11	32,50	38,16	39,24	36,14	<b>35,8±3,47</b>
9.	Глобулин, г/л	47,50	45,05	42,10	45,32	46,82	43,86	<b>45,1±2,06</b>

Контрольная группа								
1.	АЛТ, Е/л	63,50	62,39	67,74	66,62	64,77	67,77	<b>65,5±2,38</b>
2.	АСТ, Е/л	55,22	59,70	55,84	53,46	56,22	54,06	<b>55,8±2,31</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	264,76	262,76	264,12	268,14	267,42	268,15	<b>265,9±2,43</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,15	7,70	7,28	7,39	7,45	7,51	<b>7,4±0,20</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	47,05	48,15	44,34	49,21	42,18	45,83	<b>46,1±2,71</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,34	0,33	0,31	0,30	0,30	0,34	<b>0,3±0,02</b>
7.	Белок общий, г/л	71,71	74,75	75,40	72,03	76,79	75,08	<b>74,3±2,1</b>
8.	Альбумин, г/л	32,71	37,52	34,02	36,67	37,53	36,24	<b>35,8±2,08</b>
9.	Глобулин, г/л	46,40	44,23	43,38	43,36	45,26	48,84	<b>45,2±2,22</b>

## Приложение 10

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное кожное нанесение в дозе 6000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягковатой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после нанесения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

Приложение 11

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное кожное нанесение в дозе 8000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягковатой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после нанесения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

Приложение 12

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное кожное нанесение в дозе 10000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягковатой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после нанесения средства	-	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

**Приложение 13**

Состояние физиологических параметров крыс при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное накожное нанесение 0,9% раствора натрия хлорида в максимальной дозе (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягковатой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после нанесения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

**Приложение 14**

Гематологические показатели крови крыс при однократном накожном нанесении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Крыса 6	Среднее, M±m
<b>1 группа (6000 мг/кг)</b>								
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,73	8,79	8,63	8,90	8,80	8,73	<b>8,8±0,09</b>
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,66	6,99	6,97	6,15	6,79	6,73	<b>6,7±0,32</b>
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,44	1,14	1,28	1,19	1,50	1,31	<b>1,3±0,15</b>
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,63	1,65	1,68	1,57	1,71	1,80	<b>1,7±0,08</b>
5.	LYM, %	78,70	76,10	78,40	76,40	79,50	79,50	<b>78,1±1,57</b>
6.	MID, %	4,50	4,50	4,50	5,20	4,80	5,10	<b>4,8±0,34</b>
7.	GRA, %	16,80	19,40	17,10	18,40	15,70	15,40	<b>17,1±1,62</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,40	8,04	8,68	8,15	8,12	8,22	<b>8,3±0,25</b>
9.	HGB, g/L	132,00	134,00	128,00	124,00	139,00	137,00	<b>132,3±5,89</b>
10.	HCT, %	47,76	43,68	42,87	44,67	42,64	43,77	<b>44,2±1,97</b>
11.	MCV, Fl	51,00	52,00	53,00	51,00	52,00	52,00	<b>51,8±0,79</b>
12.	MCH, Pg	15,70	16,20	16,60	15,90	16,40	16,70	<b>16,3±0,41</b>
13.	MCHC, g/L	315,00	311,00	317,00	311,00	314,00	313,00	<b>313,5±2,46</b>
14.	RDWc, Fl	17,40	16,70	16,90	18,10	17,90	18,10	<b>17,5±0,64</b>
<b>2 группа (8000 мг/кг)</b>								
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,90	8,79	8,60	8,50	8,80	8,39	<b>8,7±0,21</b>
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,70	6,34	6,60	6,73	6,42	6,68	<b>6,6±0,17</b>
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,29	1,28	1,32	1,41	1,38	1,51	<b>1,4±0,09</b>
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,70	1,67	1,91	1,65	1,76	1,71	<b>1,7±0,1</b>
5.	LYM, %	79,40	76,40	78,90	77,20	78,50	79,20	<b>78,3±1,26</b>
6.	MID, %	5,10	4,80	4,70	4,20	4,60	4,60	<b>4,7±0,31</b>
7.	GRA, %	15,50	18,80	16,40	18,60	16,90	16,50	<b>17,1±1,38</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,35	8,23	8,41	8,58	8,21	8,68	<b>8,4±0,2</b>
9.	HGB, g/L	137,00	133,00	123,00	137,00	138,00	128,00	<b>132,7±6,32</b>
10.	HCT, %	46,63	46,50	42,54	45,11	41,46	42,12	<b>44,1±2,42</b>
11.	MCV, Fl	50,00	50,00	54,00	51,00	50,00	54,00	<b>51,5±2,07</b>
12.	MCH, Pg	15,70	15,50	16,20	16,10	15,50	16,30	<b>15,9±0,38</b>
13.	MCHC, g/L	315,00	317,00	311,00	312,00	311,00	313,00	<b>313,2±2,52</b>
14.	RDWc, Fl	17,10	17,90	16,90	17,10	17,80	16,70	<b>17,3±0,51</b>

<b>3 группа (10000 мг/кг)</b>								
<b>1.</b>	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,97	8,64	8,69	8,71	8,88	8,77	<b>8,8±0,13</b>
<b>2.</b>	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,83	6,54	6,71	6,60	6,49	6,42	<b>6,6±0,16</b>
<b>3.</b>	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,46	1,39	1,26	1,51	1,42	1,34	<b>1,4±0,09</b>
<b>4.</b>	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,68	1,75	1,93	1,91	1,98	1,81	<b>1,8±0,12</b>
<b>5.</b>	LYM, %	79,70	78,20	78,50	76,30	77,20	78,70	<b>78,1±1,25</b>
<b>6.</b>	MID, %	4,60	5,60	4,20	4,60	4,80	4,90	<b>4,8±0,49</b>
<b>7.</b>	GRA, %	15,70	16,20	17,30	19,10	18,00	16,40	<b>17,1±1,34</b>
<b>8.</b>	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,97	8,09	8,78	8,14	8,34	8,05	<b>8,4±0,41</b>
<b>9.</b>	HGB, g/L	133,00	135,00	126,00	129,00	138,00	134,00	<b>132,5±4,54</b>
<b>10.</b>	HCT, %	44,50	46,09	42,24	45,91	42,08	43,26	<b>44,0±1,85</b>
<b>11.</b>	MCV, Fl	49,00	51,00	51,00	50,00	54,00	51,00	<b>51,0±1,76</b>
<b>12.</b>	MCH, Pg	16,20	16,10	15,70	15,80	15,40	15,90	<b>15,9±0,30</b>
<b>13.</b>	MCHC, g/L	311,00	315,00	310,00	313,00	316,00	314,00	<b>313,2±2,43</b>
<b>14.</b>	RDWc, Fl	17,60	16,90	17,70	16,70	17,60	17,10	<b>17,3±0,44</b>
<b>Контрольная группа</b>								
<b>1.</b>	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,64	8,86	8,91	8,79	8,69	8,85	<b>8,8±0,11</b>
<b>2.</b>	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,47	6,49	6,76	6,50	6,73	6,78	<b>6,6±0,16</b>
<b>3.</b>	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,32	1,46	1,48	1,37	1,39	1,52	<b>1,4±0,08</b>
<b>4.</b>	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,67	1,75	1,91	1,54	1,73	1,64	<b>1,7±0,13</b>
<b>5.</b>	LYM, %	78,20	76,60	78,50	78,30	79,50	77,30	<b>78,1±1,05</b>
<b>6.</b>	MID, %	5,20	4,60	4,60	4,80	4,90	4,80	<b>4,8±0,23</b>
<b>7.</b>	GRA, %	16,60	18,80	16,90	16,90	15,60	17,90	<b>17,1±1,16</b>
<b>8.</b>	RBC x10 <sup>12</sup> /L	8,45	8,26	8,69	8,15	8,49	8,67	<b>8,5±0,23</b>
<b>9.</b>	HGB, g/L	133,00	135,00	129,00	134,00	132,00	131,00	<b>132,3±2,27</b>
<b>10.</b>	HCT, %	43,81	44,25	42,22	46,19	45,33	44,01	<b>44,3±1,43</b>
<b>11.</b>	MCV, Fl	51,00	50,00	54,00	50,00	50,00	51,00	<b>51,0±1,63</b>
<b>12.</b>	MCH, Pg	15,30	16,10	16,40	15,80	16,10	15,60	<b>15,9±0,42</b>
<b>13.</b>	MCHC, g/L	311,00	313,00	315,00	312,00	315,00	312,00	<b>313,0±1,76</b>
<b>14.</b>	RDWc, Fl	17,70	17,50	16,60	17,60	17,40	17,10	<b>17,3±0,43</b>

**Приложение 15**

Биохимические показатели крови крыс при однократном накожном нанесении гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Крыса 6	Среднее, M±m
<b>1 группа (6000 мг/кг)</b>								
1.	АЛТ, Е/л	63,64	64,77	69,14	65,18	65,57	63,59	<b>65,3±2,14</b>
2.	АСТ, Е/л	53,54	56,63	55,49	56,93	55,07	53,83	<b>55,2±1,47</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	262,93	266,24	263,32	269,79	263,14	268,68	<b>265,7±3,18</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,10	7,88	7,09	7,68	7,06	7,79	<b>7,4±0,41</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	45,99	41,85	46,90	48,97	45,49	47,99	<b>46,2±2,61</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,33	0,31	0,30	0,33	0,31	0,32	<b>0,3±0,01</b>
7.	Белок общий, г/л	72,58	76,00	75,85	74,95	71,81	74,74	<b>74,3±1,82</b>
8.	Альбумин, г/л	38,81	38,35	36,16	30,13	34,17	33,70	<b>35,2±3,41</b>
9.	Глобулин, г/л	43,77	48,65	44,69	44,82	46,64	43,04	<b>45,3±2,15</b>
<b>2 группа (8000 мг/кг)</b>								
1.	АЛТ, Е/л	65,12	66,25	60,22	67,42	65,43	65,88	<b>65,1±2,62</b>
2.	АСТ, Е/л	56,32	54,25	52,01	56,98	58,45	53,39	<b>55,2±2,54</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	267,90	269,60	265,98	268,19	260,23	261,50	<b>265,6±4,03</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,98	7,59	7,08	7,72	7,58	7,32	<b>7,5±0,33</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	43,44	42,71	47,58	46,08	48,77	48,04	<b>46,1±2,64</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,33	0,29	0,30	0,33	0,33	0,31	<b>0,3±0,02</b>
7.	Белок общий, г/л	77,22	74,58	73,29	71,23	74,04	76,08	<b>74,4±2,21</b>
8.	Альбумин, г/л	34,27	36,24	36,68	33,95	33,21	37,64	<b>35,3±1,85</b>
9.	Глобулин, г/л	45,95	45,34	42,61	46,28	48,83	46,44	<b>45,9±2,11</b>
<b>3 группа (10000 мг/кг)</b>								
1.	АЛТ, Е/л	63,88	66,85	64,84	67,18	64,69	63,30	<b>65,1±1,65</b>
2.	АСТ, Е/л	55,33	56,43	52,77	58,15	51,44	57,93	<b>55,3±2,88</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	269,19	265,95	262,21	263,74	266,99	264,75	<b>265,5±2,59</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,73	7,33	7,74	7,10	7,36	7,85	<b>7,5±0,31</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	43,08	46,41	46,12	48,20	46,14	47,30	<b>46,2±1,82</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,28	0,34	0,33	0,31	0,28	0,30	<b>0,3±0,03</b>
7.	Белок общий, г/л	79,13	77,32	73,42	70,86	73,60	74,65	<b>74,8±3,11</b>
8.	Альбумин, г/л	36,70	31,11	34,25	38,80	36,15	34,27	<b>35,2±2,76</b>
9.	Глобулин, г/л	42,43	46,21	44,17	44,06	47,45	47,38	<b>45,3±2,14</b>

Контрольная группа								
1.	АЛТ, Е/л	69,09	68,24	64,63	63,94	62,00	61,97	<b>65,0±3,21</b>
2.	АСТ, Е/л	56,04	58,09	51,28	59,00	51,79	54,43	<b>55,1±3,35</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	266,16	263,34	264,29	268,41	269,96	261,21	<b>265,6±3,43</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,10	7,77	7,25	7,55	7,51	7,66	<b>7,5±0,27</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	43,44	46,51	47,62	48,37	45,67	46,40	<b>46,3±1,8</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,32	0,29	0,28	0,33	0,34	0,34	<b>0,3±0,03</b>
7.	Белок общий, г/л	73,49	74,78	74,47	74,91	74,83	75,68	<b>74,7±0,75</b>
8.	Альбумин, г/л	36,21	34,58	37,28	35,31	31,68	37,66	<b>35,5±2,29</b>
9.	Глобулин, г/л	47,28	46,20	47,19	42,60	43,15	44,02	<b>45,1±2,18</b>

## Приложение 16

Состояние физиологических параметров мышей при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутрижелудочное введение в дозе 6000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягкой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

**Приложение 17**

Состояние физиологических параметров мышей при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутрижелудочное введение в дозе 8000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягкой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	-	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

**Приложение 18**

Состояние физиологических параметров мышей при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутрижелудочное введение в дозе 10000 мг/кг (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягкой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	-	+	-	+	+	+	+	+
Через 30 минут	-	+	-	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

**Приложение 19**

Состояние физиологических параметров мышей при изучении острой токсичности гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного. Однократное внутрижелудочное введение 0,9% раствора натрия хлорида в максимальной дозе (n = 6)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягкой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после введения средства	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 2 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

**Приложение 20**

Масса органов мышей и их коэффициенты в зависимости от дозы препарата на 14 день после однократного внутрижелудочного введения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 24)

№	Показатели	Ед. изм.	Мышь 1	Мышь 2	Мышь 3	Мышь 4	Мышь 5	Мышь 6	Среднее, M±m
<b>1 группа (6000 мг/кг)</b>									
1.	Общая масса животного, г		23,80	23,80	24,20	23,60	23,70	24,00	<b>23,9±0,23</b>
2.	Печень	Масса, г	1,41	1,45	1,42	1,39	1,41	1,43	<b>1,4±0,02</b>
3.		Коэффициент, %	5,92	6,09	5,87	5,89	5,95	5,96	<b>5,9±0,08</b>
4.	Почка	Масса, г	0,31	0,31	0,33	0,32	0,32	0,35	<b>0,3±0,02</b>
5.		Коэффициент, %	1,30	1,30	1,36	1,36	1,35	1,46	<b>1,4±0,06</b>
6.	Селезенка	Масса, г	0,17	0,17	0,16	0,16	0,17	0,16	<b>0,2±0,01</b>
7.		Коэффициент, %	0,71	0,71	0,66	0,68	0,72	0,67	<b>0,7±0,03</b>
8.	Сердце	Масса, г	0,12	0,13	0,13	0,12	0,13	0,13	<b>0,1±0,01</b>
9.		Коэффициент, %	0,50	0,55	0,54	0,51	0,55	0,54	<b>0,5±0,02</b>
<b>2 группа (8000 мг/кг)</b>									
1.	Общая масса животного, г		24,00	24,10	24,30	24,10	24,20	23,70	<b>24,1±0,22</b>
2.	Печень	Масса, г	1,43	1,41	1,47	1,43	1,44	1,39	<b>1,4±0,03</b>
3.		Коэффициент, %	5,96	5,85	6,05	5,93	5,95	5,86	<b>5,9±0,08</b>
4.	Почка	Масса, г	0,32	0,35	0,35	0,31	0,33	0,33	<b>0,3±0,02</b>
5.		Коэффициент, %	1,33	1,45	1,44	1,29	1,36	1,39	<b>1,4±0,07</b>
6.	Селезенка	Масса, г	0,17	0,16	0,17	0,16	0,17	0,18	<b>0,2±0,01</b>
7.		Коэффициент, %	0,71	0,66	0,70	0,66	0,70	0,67	<b>0,7±0,02</b>
8.	Сердце	Масса, г	0,13	0,12	0,13	0,13	0,12	0,13	<b>0,1±0,01</b>
9.		Коэффициент, %	0,54	0,50	0,53	0,54	0,49	0,55	<b>0,5±0,03</b>
<b>3 группа (10000 мг/кг)</b>									
1.	Общая масса животного, г		25,00	24,90	24,30	23,90	24,20	24,70	<b>24,5±0,45</b>
2.	Печень	Масса, г	1,46	1,46	1,48	1,41	1,44	1,46	<b>1,5±0,03</b>
3.		Коэффициент, %	5,84	5,86	6,10	5,90	5,95	5,91	<b>5,9±0,10</b>
4.	Почка	Масса, г	0,34	0,33	0,34	0,34	0,35	0,35	<b>0,3±0,01</b>
5.		Коэффициент, %	1,36	1,32	1,40	1,42	1,44	1,41	<b>1,4±0,05</b>
6.	Селезенка	Масса, г	0,17	0,18	0,17	0,17	0,16	0,18	<b>0,2±0,01</b>
7.		Коэффициент, %	0,68	0,72	0,70	0,71	0,66	0,73	<b>0,7±0,03</b>
8.	Сердце	Масса, г	0,13	0,14	0,13	0,13	0,13	0,13	<b>0,1±0,01</b>
9.		Коэффициент, %	0,52	0,56	0,53	0,54	0,54	0,53	<b>0,5±0,01</b>

Контрольная группа									
1.	Общая масса животного, г		23,80	23,50	24,20	23,80	24,30	23,90	<b>23,9±0,31</b>
2.	Печень	Масса, г	1,44	1,40	1,44	1,42	1,42	1,45	<b>1,4±0,02</b>
3.		Коэффициент, %	6,05	5,96	5,95	5,97	5,84	6,07	<b>6,0±0,09</b>
4.	Почка	Масса, г	0,33	0,32	0,35	0,32	0,34	0,34	<b>0,3±0,01</b>
5.		Коэффициент, %	1,39	1,36	1,45	1,34	1,40	1,42	<b>1,4±0,04</b>
6.	Селезенка	Масса, г	0,18	0,16	0,16	0,17	0,16	0,16	<b>0,2±0,01</b>
7.		Коэффициент, %	0,76	0,68	0,66	0,71	0,66	0,67	<b>0,7±0,04</b>
8.	Сердце	Масса, г	0,12	0,13	0,13	0,12	0,13	0,13	<b>0,1±0,01</b>
9.		Коэффициент, %	0,50	0,55	0,54	0,50	0,53	0,54	<b>0,5±0,02</b>

## Приложение 21

Гематологические показатели крови крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в субхроническом эксперименте (n = 45)

№	Показатели	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Среднее, M±m
<b>За 24 часа до начала эксперимента (1 группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,90	8,60	8,90	8,60	8,80	8,8±0,19
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,10	6,80	6,90	6,60	6,10	6,5±0,47
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,60	1,80	1,10	1,60	1,40	1,5±0,33
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,80	1,70	1,80	1,50	1,70	1,7±0,15
5.	LYM, %	78,60	79,90	77,50	79,30	78,30	78,7±1,15
6.	MID, %	5,30	4,90	4,40	5,60	4,60	5,0±0,61
7.	GRA, %	16,10	15,20	18,10	15,10	17,10	16,3±1,59
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,56	7,89	7,73	7,11	7,83	7,6±0,39
9.	HGB, g/L	132,00	136,00	134,00	130,00	139,00	134,2±4,34
10.	MCHC, g/L	313,00	314,00	311,00	311,00	319,00	313,6±4,09
11.	MCH, Pg	16,80	15,50	16,30	16,50	15,40	16,1±0,77
12.	MCV, Fl	51,00	54,00	53,00	53,00	50,00	52,2±2,04
13.	HCT, %	42,80	45,80	46,50	44,20	43,70	44,6±1,89
14.	RDWc, Fl	16,70	17,90	16,20	18,10	17,80	17,3±1,04
<b>За 24 часа до начала эксперимента (2 группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,10	8,90	8,60	8,90	8,80	8,7±0,42
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,60	6,90	6,80	6,60	6,40	6,7±0,24
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,80	1,50	1,30	1,20	1,80	1,5±0,34
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,60	1,40	1,70	1,90	1,40	1,6±0,26
5.	LYM, %	77,10	79,30	76,80	78,10	79,60	78,2±1,57
6.	MID, %	5,40	5,30	4,80	4,30	4,50	4,9±0,6
7.	GRA, %	17,50	15,40	18,40	17,60	15,90	17,0±1,56
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,86	7,77	7,73	7,12	7,81	7,7±0,38
9.	HGB, g/L	136,00	133,00	134,00	138,00	132,00	134,6±2,99
10.	MCHC, g/L	314,00	309,00	317,00	313,00	312,00	313,0±3,62
11.	MCH, Pg	16,70	15,80	17,30	16,50	16,60	16,6±0,67
12.	MCV, Fl	53,00	54,00	50,00	51,00	53,00	52,2±2,04
13.	HCT, %	43,30	44,20	44,90	45,10	43,20	44,1±1,09
14.	RDWc, Fl	17,70	16,50	16,80	18,10	17,80	17,4±0,86
<b>За 24 часа до начала эксперимента (Контрольная группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,60	8,60	8,80	8,90	8,80	8,7±0,17
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,60	6,60	6,50	6,30	6,80	6,6±0,23
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,70	1,90	1,40	1,80	1,10	1,6±0,41

4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,90	1,70	1,90	1,50	1,60	1,7±0,22
5.	LYM, %	75,60	79,20	79,80	77,60	77,30	77,9±2,07
6.	MID, %	5,90	5,20	4,70	4,80	4,70	5,1±0,64
7.	GRA, %	18,50	15,60	15,50	17,60	18,00	17,0±1,74
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,92	7,43	7,12	7,36	7,47	7,5±0,36
9.	HGB, g/L	139,00	132,00	134,00	136,00	138,00	135,8±3,56
10.	MCHC, g/L	315,00	310,00	311,00	315,00	314,00	313,0±2,92
11.	MCH, Pg	16,50	16,90	17,30	15,80	17,60	16,8±0,88
12.	MCV, Fl	51,00	52,00	50,00	51,00	53,00	51,4±1,42
13.	HCT, %	45,10	43,20	43,60	44,80	43,10	44,0±1,15
14.	RDWc, Fl	17,80	17,30	16,50	16,10	18,10	17,2±1,05
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (1 группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,60	8,80	8,60	8,60	8,80	8,7±0,14
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,60	6,90	6,70	6,80	6,10	6,6±0,39
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,90	1,40	1,20	1,70	1,10	1,5±0,42
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,50	1,90	1,80	1,70	1,60	1,7±0,20
5.	LYM, %	79,20	79,80	76,50	77,20	78,80	78,3±1,73
6.	MID, %	4,80	5,20	4,60	4,90	5,10	4,9±0,30
7.	GRA, %	16,00	15,00	18,90	17,70	16,10	16,7±1,92
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,15	7,64	7,93	7,87	7,91	7,7±0,41
9.	HGB, g/L	138,00	139,00	136,00	132,00	134,00	135,8±3,56
10.	MCHC, g/L	311,00	313,00	314,00	315,00	312,00	313,0±1,97
11.	MCH, Pg	16,40	17,80	17,20	16,80	16,30	16,9±0,77
12.	MCV, Fl	52,00	53,00	50,00	51,00	52,00	51,6±1,42
13.	HCT, %	45,80	43,90	43,60	44,30	43,90	44,3±1,09
14.	RDWc, Fl	16,20	16,80	17,40	16,60	17,90	17,0±0,84
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (2 группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,20	8,80	8,40	8,90	8,50	8,6±0,36
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,90	6,70	6,30	6,70	6,30	6,6±0,33
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,50	1,60	1,40	1,20	1,60	1,5±0,21
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,70	1,80	1,80	1,90	1,90	1,8±0,1
5.	LYM, %	78,40	79,90	77,30	78,80	78,90	78,7±1,17
6.	MID, %	5,20	4,80	5,10	4,80	4,70	4,9±0,27
7.	GRA, %	16,40	15,30	17,60	16,40	16,40	16,4±1,01
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,98	7,64	7,83	7,12	7,62	7,6±0,40
9.	HGB, g/L	138,00	135,00	136,00	133,00	137,00	135,8±2,39
10.	MCHC, g/L	311,00	315,00	312,00	313,00	316,00	313,4±2,58
11.	MCH, Pg	16,30	16,40	16,60	17,70	18,30	17,1±1,11

12.	MCV, Fl	51,00	54,00	53,00	51,00	50,00	51,8±2,04
13.	HCT, %	45,10	44,20	45,10	44,80	44,20	44,7±0,57
14.	RDWc, Fl	16,80	17,30	16,70	16,30	18,10	17,0±0,86
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (Контрольная группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,80	8,60	8,60	8,90	8,70	8,7±0,16
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,80	6,40	6,30	6,60	6,30	6,5±0,27
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,60	1,80	1,50	1,40	1,40	1,5±0,21
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,80	1,90	1,70	1,60	1,50	1,7±0,20
5.	LYM, %	78,90	78,30	79,20	77,90	78,50	78,6±0,63
6.	MID, %	5,30	4,80	5,10	4,60	4,90	4,9±0,34
7.	GRA, %	15,80	16,90	15,70	17,50	16,60	16,5±0,94
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,81	7,13	7,18	7,32	7,41	7,4±0,34
9.	HGB, g/L	136,00	134,00	138,00	135,00	134,00	135,4±2,08
10.	MCHC, g/L	314,00	311,00	315,00	313,00	316,00	313,8±2,39
11.	MCH, Pg	16,40	17,80	16,10	17,10	18,30	17,1±1,15
12.	MCV, Fl	53,00	51,00	52,00	51,00	50,00	51,4±1,42
13.	HCT, %	45,30	43,90	45,80	44,40	43,50	44,6±1,19
14.	RDWc, Fl	16,90	17,20	16,60	17,90	17,60	17,2±0,65
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (1 группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,80	8,90	8,70	8,80	8,60	8,8±0,14
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,20	6,60	6,70	6,70	6,50	6,5±0,26
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,50	1,60	1,30	1,60	1,20	1,4±0,23
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,70	1,80	1,90	1,90	1,70	1,8±0,12
5.	LYM, %	77,40	79,60	78,90	78,10	78,50	78,5±1,03
6.	MID, %	5,20	5,10	4,40	4,90	4,90	4,9±0,38
7.	GRA, %	17,40	15,30	16,70	17,00	16,60	16,6±0,98
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,25	7,54	7,98	7,67	7,12	7,5±0,42
9.	HGB, g/L	131,00	138,00	139,00	134,00	136,00	135,6±3,99
10.	MCHC, g/L	311,00	315,00	312,00	318,00	314,00	314,0±3,40
11.	MCH, Pg	16,90	17,50	17,50	16,70	18,10	17,3±0,69
12.	MCV, Fl	51,00	54,00	52,00	50,00	50,00	51,4±2,08
13.	HCT, %	45,30	43,80	43,90	44,50	43,50	44,2±0,89
14.	RDWc, Fl	16,40	17,90	17,60	16,80	17,80	17,3±0,82
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (2 группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,30	8,90	8,80	8,70	8,60	8,7±0,29
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,70	6,80	6,60	6,90	6,10	6,6±0,39
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,30	1,70	1,60	1,30	1,40	1,5±0,23
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,80	1,90	1,90	1,60	1,70	1,8±0,16

5.	LYM, %	78,50	77,70	79,50	78,10	78,70	<b>78,5±0,84</b>
6.	MID, %	4,70	5,10	4,90	4,50	5,30	<b>4,9±0,39</b>
7.	GRA, %	16,80	17,20	16,60	17,40	16,00	<b>16,8±0,68</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,78	7,84	7,57	7,18	7,76	<b>7,6±0,33</b>
9.	HGB, g/L	132,00	136,00	138,00	136,00	134,00	<b>135,2±2,84</b>
10.	MCHC, g/L	316,00	313,00	316,00	310,00	311,00	<b>313,2±3,45</b>
11.	MCH, Pg	17,40	17,50	16,20	17,50	18,70	<b>17,5±1,1</b>
12.	MCV, Fl	53,00	52,00	51,00	50,00	50,00	<b>51,2±1,62</b>
13.	HCT, %	45,30	44,30	44,30	44,50	44,10	<b>44,5±0,58</b>
14.	RDWc, Fl	16,80	17,50	16,40	17,40	18,30	<b>17,3±0,90</b>
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (Контрольная группа)</b>							
1.	WBC x10 <sup>9</sup> /L	8,80	8,70	8,80	8,90	8,50	<b>8,7±0,19</b>
2.	LYM x10 <sup>9</sup> /L	6,40	6,80	6,70	6,90	6,30	<b>6,6±0,32</b>
3.	MID x10 <sup>9</sup> /L	1,50	1,60	1,40	1,40	1,30	<b>1,4±0,14</b>
4.	GRA x10 <sup>9</sup> /L	1,90	1,80	1,90	1,60	1,60	<b>1,8±0,19</b>
5.	LYM, %	78,10	79,90	78,20	78,30	77,80	<b>78,5±1,03</b>
6.	MID, %	5,10	4,90	4,80	5,30	4,60	<b>4,9±0,34</b>
7.	GRA, %	16,80	15,20	17,00	16,40	17,60	<b>16,6±1,11</b>
8.	RBC x10 <sup>12</sup> /L	7,52	7,49	7,82	7,51	7,13	<b>7,5±0,3</b>
9.	HGB, g/L	139,00	132,00	132,00	136,00	139,00	<b>135,6±4,36</b>
10.	MCHC, g/L	312,00	314,00	311,00	316,00	314,00	<b>313,4±2,42</b>
11.	MCH, Pg	16,70	17,40	17,20	18,10	16,40	<b>17,2±0,82</b>
12.	MCV, Fl	50,00	54,00	53,00	50,00	51,00	<b>51,6±2,26</b>
13.	HCT, %	45,40	43,70	45,30	44,20	43,40	<b>44,4±1,14</b>
14.	RDWc, Fl	16,70	17,90	18,20	16,70	17,20	<b>17,3±0,86</b>

**Приложение 22**

Биохимические показатели крови крыс до и после курсового кожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в субхроническом эксперименте (n = 45)

№	Показатели	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Среднее, M±m
<b>За 24 часа до начала эксперимента (1 группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	61,72	63,42	69,46	67,93	65,63	<b>65,6±3,94</b>
2.	АСТ, Е/л	55,65	56,83	56,12	53,12	57,31	<b>55,8±2,03</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	269,62	261,13	264,38	266,18	264,39	<b>265,1±3,85</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,32	7,89	7,21	7,87	7,13	<b>7,5±0,46</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	46,13	47,19	47,30	46,19	45,11	<b>46,4±1,11</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,29	0,31	0,30	0,31	0,33	<b>0,3±0,02</b>
7.	Белок общий, г/л	75,28	79,19	74,28	73,42	74,13	<b>75,3±2,85</b>
8.	Альбумин, г/л	37,52	37,82	36,32	35,97	31,12	<b>35,8±3,36</b>
9.	Глобулин, г/л	46,82	45,19	44,12	46,30	43,12	<b>45,1±1,89</b>
<b>За 24 часа до начала эксперимента (2 группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	62,89	67,19	68,42	68,52	61,92	<b>65,8±3,92</b>
2.	АСТ, Е/л	56,75	59,89	53,32	54,92	54,63	<b>55,9±3,16</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	262,97	269,32	267,13	261,13	267,18	<b>265,5±4,20</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,62	7,33	7,77	7,19	7,06	<b>7,4±0,37</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	47,32	49,17	45,21	46,73	43,44	<b>46,4±2,70</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,31	0,33	0,31	0,32	0,33	<b>0,3±0,01</b>
7.	Белок общий, г/л	72,71	72,58	77,48	78,15	76,87	<b>75,6±3,35</b>
8.	Альбумин, г/л	31,38	39,83	36,15	35,81	35,63	<b>35,8±3,73</b>
9.	Глобулин, г/л	45,14	48,75	46,18	45,91	43,21	<b>45,8±2,49</b>
<b>За 24 часа до начала эксперимента (Контрольная группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	62,28	69,21	63,83	67,33	66,73	<b>65,9±3,47</b>
2.	АСТ, Е/л	57,92	53,08	53,62	56,38	57,33	<b>55,7±2,73</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	262,53	261,13	267,25	269,29	269,34	<b>265,9±4,79</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,95	7,69	7,24	7,18	7,58	<b>7,5±0,40</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	45,08	46,96	47,25	46,17	46,98	<b>46,5±1,10</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,29	0,27	0,32	0,28	0,31	<b>0,3±0,03</b>
7.	Белок общий, г/л	72,05	71,73	79,61	78,01	77,79	<b>75,8±4,57</b>
8.	Альбумин, г/л	31,12	38,68	36,61	36,08	37,13	<b>35,9±3,55</b>
9.	Глобулин, г/л	46,34	44,53	46,76	45,38	44,18	<b>45,4±1,39</b>
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (1 группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	64,52	63,09	67,13	66,73	65,76	<b>65,4±2,06</b>
2.	АСТ, Е/л	55,12	55,31	56,98	58,01	54,28	<b>55,9±1,88</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	266,32	267,03	262,48	264,31	268,41	<b>265,7±2,9</b>

4.	Мочевина, ммоль/л	7,03	7,79	7,33	7,96	7,18	7,5±0,50
5.	Креатинин, ммоль/л	45,36	46,98	46,46	46,62	47,78	46,6±1,09
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,27	0,29	0,28	0,31	0,30	0,3±0,02
7.	Белок общий, г/л	75,08	79,29	76,97	72,68	75,26	75,9±3,05
8.	Альбумин, г/л	39,14	38,11	36,35	33,67	31,23	35,7±4,04
9.	Глобулин, г/л	46,67	48,76	44,32	49,76	40,18	45,9±4,77
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (2 группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	62,14	66,95	68,48	68,68	61,84	65,6±4,20
2.	АСТ, Е/л	55,15	57,99	53,12	54,16	58,72	55,8±3,02
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	266,15	265,41	261,19	266,87	268,11	265,5±3,27
4.	Мочевина, ммоль/л	7,15	7,12	7,88	7,61	7,18	7,4±0,42
5.	Креатинин, ммоль/л	44,12	46,31	47,87	46,97	47,04	46,5±1,77
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,29	0,31	0,29	0,30	0,31	0,3±0,01
7.	Белок общий, г/л	72,11	72,32	77,78	79,65	77,48	75,9±4,27
8.	Альбумин, г/л	31,82	39,96	34,38	36,56	35,72	35,7±3,71
9.	Глобулин, г/л	45,04	48,16	46,51	43,06	44,78	45,5±2,39
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (Контрольная группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	62,67	68,73	63,29	67,62	66,13	65,7±3,29
2.	АСТ, Е/л	56,12	56,78	53,12	57,59	54,29	55,6±2,28
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	268,45	262,08	265,15	267,98	267,95	266,3±3,36
4.	Мочевина, ммоль/л	7,87	7,07	7,31	7,38	7,04	7,3±0,42
5.	Креатинин, ммоль/л	45,38	46,52	47,67	43,12	43,26	45,2±2,48
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,28	0,29	0,31	0,32	0,29	0,3±0,02
7.	Белок общий, г/л	72,25	71,92	79,11	77,72	77,21	75,6±4,13
8.	Альбумин, г/л	31,25	38,43	37,09	36,73	34,32	35,6±3,52
9.	Глобулин, г/л	46,02	47,03	46,46	45,09	44,19	45,8±1,4
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (1 группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	66,03	63,18	67,01	66,42	65,46	65,6±1,84
2.	АСТ, Е/л	55,26	55,41	51,68	58,13	56,08	55,3±2,9
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	262,19	268,13	261,97	267,96	267,82	266,0±4,56
4.	Мочевина, ммоль/л	7,14	7,82	7,01	7,99	7,21	7,4±0,55
5.	Креатинин, ммоль/л	45,03	46,82	42,92	47,12	46,83	45,7±2,22
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,28	0,29	0,29	0,32	0,33	0,3±0,03
7.	Белок общий, г/л	75,28	79,42	79,61	72,03	73,92	76,1±4,18
8.	Альбумин, г/л	39,04	38,23	32,11	33,42	35,01	35,6±3,73
9.	Глобулин, г/л	46,31	48,31	44,08	45,81	44,71	45,8±2,03
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (2 группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	61,92	66,42	68,18	68,02	63,97	65,7±3,37

2.	АСТ, Е/л	55,32	59,56	53,31	54,36	53,42	<b>55,2±3,2</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	265,16	266,32	268,71	266,14	264,72	<b>266,2±1,92</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,05	7,16	7,62	7,14	7,58	<b>7,3±0,33</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	44,26	45,11	47,42	46,63	43,41	<b>45,4±2,06</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,30	0,30	0,27	0,29	0,33	<b>0,3±0,03</b>
7.	Белок общий, г/л	71,72	72,12	77,62	76,13	79,62	<b>75,4±4,29</b>
8.	Альбумин, г/л	35,33	39,71	36,42	34,68	33,51	<b>35,9±2,94</b>
9.	Глобулин, г/л	45,19	48,46	46,13	49,72	40,23	<b>45,9±4,56</b>
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (Контрольная группа)</b>							
1.	АЛТ, Е/л	62,13	68,63	63,02	67,42	66,12	<b>65,5±3,48</b>
2.	АСТ, Е/л	56,01	57,42	53,19	55,31	56,51	<b>55,7±1,98</b>
3.	Щелочная фосфатаза, Е/л	268,21	267,61	265,92	269,51	261,42	<b>266,5±3,9</b>
4.	Мочевина, ммоль/л	7,81	7,12	7,16	7,22	7,13	<b>7,3±0,37</b>
5.	Креатинин, ммоль/л	45,39	46,81	46,32	43,43	43,39	<b>45,1±1,99</b>
6.	Билирубин, мкмоль/л	0,29	0,31	0,31	0,30	0,33	<b>0,3±0,02</b>
7.	Белок общий, г/л	72,15	71,63	79,42	77,51	77,43	<b>75,6±4,36</b>
8.	Альбумин, г/л	31,58	38,61	36,28	34,45	36,56	<b>35,5±3,28</b>
9.	Глобулин, г/л	46,31	47,23	46,14	45,72	43,01	<b>45,7±1,98</b>

Приложение 23

Биохимические показатели мочи крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в субхроническом эксперименте (n = 45)

Животные	Кровь, Rbc/цL	Билирубин, мг/100мл	Уробилиноген, мг/100мл	Кетон, mg/100ml	Белок, мг/100мл	Нитриты	pH	Глюкоза, мг/100мл	Относительная плотность
<b>За 24 часа до начала эксперимента (1 группа n=15)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	1,99	0	6,51	0	1,020
Крыса 2	0	0	0	0	2,03	0	6,55	0	1,020
Крыса 3	0	0	0	0	2,05	0	6,55	0	1,030
Крыса 4	0	0	0	0	1,99	0	6,54	0	1,030
Крыса 5	0	0	0	0	1,99	0	6,56	0	1,030
Крыса 6	0	0	0	0	1,98	0	6,56	0	1,010
Крыса 7	0	0	0	0	2,01	0	6,51	0	1,020
Крыса 8	0	0	0	0	1,99	0	6,51	0	1,030
Крыса 9	0	0	0	0	1,98	0	6,55	0	1,020
Крыса 10	0	0	0	0	1,99	0	6,44	0	1,020
Крыса 11	0	0	0	0	2,03	0	6,49	0	1,030
Крыса 12	0	0	0	0	1,99	0	6,56	0	1,030
Крыса 13	0	0	0	0	2,02	0	6,52	0	1,010
Крыса 14	0	0	0	0	2,04	0	6,55	0	1,010
Крыса 15	0	0	0	0	1,98	0	6,45	0	1,020
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,0±0,01</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,02</b>	<b>0±0</b>	<b>1,022±0,004</b>
<b>За 24 часа до начала эксперимента (2 группа n=15)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	1,98	0	6,49	0	1,020
Крыса 2	0	0	0	0	2,01	0	6,55	0	1,010
Крыса 3	0	0	0	0	2,05	0	6,51	0	1,010
Крыса 4	0	0	0	0	1,98	0	6,48	0	1,020
Крыса 5	0	0	0	0	2,02	0	6,52	0	1,010
Крыса 6	0	0	0	0	1,99	0	6,44	0	1,030
Крыса 7	0	0	0	0	1,98	0	6,44	0	1,020
Крыса 8	0	0	0	0	2,01	0	6,51	0	1,010
Крыса 9	0	0	0	0	1,98	0	6,53	0	1,010
Крыса 10	0	0	0	0	2,02	0	6,47	0	1,010
Крыса 11	0	0	0	0	2,11	0	6,48	0	1,010
Крыса 12	0	0	0	0	2,12	0	6,49	0	1,030
Крыса 13	0	0	0	0	2,12	0	6,48	0	1,020
Крыса 14	0	0	0	0	2,09	0	6,49	0	1,020
Крыса 15	0	0	0	0	2,12	0	6,49	0	1,030

<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,0±0,03</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,02</b>	<b>0±0</b>	<b>1,017±0,004</b>
<b>За 24 часа до начала эксперимента (Контрольная группа n=15)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	2,09	0	6,49	0	1,020
Крыса 2	0	0	0	0	2,12	0	6,44	0	1,010
Крыса 3	0	0	0	0	2,11	0	6,54	0	1,030
Крыса 4	0	0	0	0	2,12	0	6,44	0	1,020
Крыса 5	0	0	0	0	2,11	0	6,56	0	1,030
Крыса 6	0	0	0	0	2,08	0	6,47	0	1,010
Крыса 7	0	0	0	0	2,11	0	6,47	0	1,030
Крыса 8	0	0	0	0	2,08	0	6,44	0	1,010
Крыса 9	0	0	0	0	2,11	0	6,46	0	1,010
Крыса 10	0	0	0	0	2,09	0	6,56	0	1,010
Крыса 11	0	0	0	0	2,08	0	6,51	0	1,020
Крыса 12	0	0	0	0	2,12	0	6,55	0	1,020
Крыса 13	0	0	0	0	2,09	0	6,45	0	1,020
Крыса 14	0	0	0	0	2,09	0	6,52	0	1,010
Крыса 15	0	0	0	0	2,12	0	6,53	0	1,010
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,1±0,01</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,02</b>	<b>0±0</b>	<b>1,017±0,004</b>
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (1 группа n=10)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	2,08	0	6,44	0	1,030
Крыса 2	0	0	0	0	2,09	0	6,54	0	1,020
Крыса 3	0	0	0	0	2,08	0	6,46	0	1,020
Крыса 4	0	0	0	0	2,09	0	6,51	0	1,020
Крыса 5	0	0	0	0	2,11	0	6,46	0	1,030
Крыса 6	0	0	0	0	2,09	0	6,46	0	1,020
Крыса 7	0	0	0	0	2,12	0	6,44	0	1,020
Крыса 8	0	0	0	0	2,08	0	6,53	0	1,030
Крыса 9	0	0	0	0	2,12	0	6,54	0	1,030
Крыса 10	0	0	0	0	2,11	0	6,56	0	1,020
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,1±0,01</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,03</b>	<b>0±0</b>	<b>1,024±0,004</b>
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (2 группа n=10)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	2,09	0	6,48	0	1,010
Крыса 2	0	0	0	0	2,08	0	6,46	0	1,030
Крыса 3	0	0	0	0	2,12	0	6,55	0	1,020
Крыса 4	0	0	0	0	2,12	0	6,48	0	1,020
Крыса 5	0	0	0	0	2,12	0	6,46	0	1,020
Крыса 6	0	0	0	0	2,08	0	6,51	0	1,010
Крыса 7	0	0	0	0	2,09	0	6,56	0	1,020

Крыса 8	0	0	0	0	2,09	0	6,52	0	1,030
Крыса 9	0	0	0	0	2,09	0	6,51	0	1,030
Крыса 10	0	0	0	0	2,11	0	6,46	0	1,030
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,1±0,01</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,03</b>	<b>0±0</b>	<b>1,022±0,006</b>
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (Контрольная группа n=10)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	2,08	0	6,48	0	1,020
Крыса 2	0	0	0	0	2,11	0	6,44	0	1,020
Крыса 3	0	0	0	0	2,12	0	6,55	0	1,020
Крыса 4	0	0	0	0	2,08	0	6,44	0	1,020
Крыса 5	0	0	0	0	2,09	0	6,54	0	1,030
Крыса 6	0	0	0	0	2,10	0	6,47	0	1,020
Крыса 7	0	0	0	0	2,12	0	6,51	0	1,030
Крыса 8	0	0	0	0	2,08	0	6,48	0	1,030
Крыса 9	0	0	0	0	2,11	0	6,52	0	1,030
Крыса 10	0	0	0	0	2,08	0	6,55	0	1,030
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,1±0,01</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,03</b>	<b>0±0</b>	<b>1,025±0,004</b>
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (1 группа n=5)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	2,02	0	6,44	0	1,020
Крыса 2	0	0	0	0	2,03	0	6,51	0	1,030
Крыса 3	0	0	0	0	2,02	0	6,52	0	1,030
Крыса 4	0	0	0	0	1,98	0	6,56	0	1,030
Крыса 5	0	0	0	0	2,01	0	6,55	0	1,020
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,0±0,02</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,06</b>	<b>0±0</b>	<b>1,026±0,007</b>
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (2 группа n=5)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	1,98	0	6,52	0	1,020
Крыса 2	0	0	0	0	1,99	0	6,46	0	1,030
Крыса 3	0	0	0	0	2,01	0	6,51	0	1,030
Крыса 4	0	0	0	0	2,01	0	6,53	0	1,030
Крыса 5	0	0	0	0	1,98	0	6,53	0	1,020
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,0±0,02</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,04</b>	<b>0±0</b>	<b>1,026±0,007</b>
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (Контрольная группа n=5)</b>									
Крыса 1	0	0	0	0	2,10	0	6,55	0	1,020
Крыса 2	0	0	0	0	2,08	0	6,56	0	1,030
Крыса 3	0	0	0	0	2,11	0	6,45	0	1,020
Крыса 4	0	0	0	0	2,08	0	6,55	0	1,020
Крыса 5	0	0	0	0	2,12	0	6,51	0	1,020
<b>M±m</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>	<b>2,1±0,02</b>	<b>0±0</b>	<b>6,5±0,06</b>	<b>0±0</b>	<b>1,022±0,001</b>

Приложение 24

Показатели центральной нервной системы крыс до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в субхроническом эксперименте (n = 45)

№	Животные	День эксперимента, сут								
		За 24 часа до начала эксперимента			Через 7 дней после начала эксперимента			Через 30 дней после начала эксперимента		
		Число вертикальных стоек в 3 мин	Горизонтальная двигательная активность, с.	Время удержания на стержне, с	Число вертикальных стоек в 3 мин	Горизонтальная двигательная активность, с.	Время удержания на стержне, с	Число вертикальных стоек в 3 мин	Горизонтальная двигательная активность, с.	Время удержания на стержне, с
<b>1 опытная группа</b>										
1.	Крыса 1	6	38	68						
2.	Крыса 2	7	38	72						
3.	Крыса 3	7	43	74						
4.	Крыса 4	6	39	73						
5.	Крыса 5	7	43	75						
6.	Крыса 6	7	41	69	7	41	70			
7.	Крыса 7	6	40	74	6	41	73			
8.	Крыса 8	6	38	67	6	39	68			
9.	Крыса 9	6	40	73	6	40	73			
10.	Крыса 10	7	41	75	7	40	74			
11.	Крыса 11	6	40	76	6	41	74	6	41	75
12.	Крыса 12	7	41	72	7	41	73	7	41	73
13.	Крыса 13	6	42	69	6	42	69	6	42	69
14.	Крыса 14	6	38	71	6	39	72	6	39	72
15.	Крыса 15	6	40	72	7	41	72	7	41	72
	<b>M±m</b>	<b>6,4±0,27</b>	<b>40,1±0,94</b>	<b>72,0±1,48</b>	<b>6,4±0,37</b>	<b>40,5±0,69</b>	<b>71,8±1,50</b>	<b>6,4±0,68</b>	<b>40,8±1,36</b>	<b>72,2±2,70</b>
<b>2 опытная группа</b>										
1.	Крыса 1	6	41	68						
2.	Крыса 2	6	38	69						
3.	Крыса 3	6	38	75						
4.	Крыса 4	7	41	67						
5.	Крыса 5	7	40	75						
6.	Крыса 6	6	39	69	6	40	70			
7.	Крыса 7	7	39	73	7	39	72			
8.	Крыса 8	7	41	69	7	40	70			
9.	Крыса 9	7	42	70	6	43	72			
10.	Крыса 10	6	39	71	7	39	70			
11.	Крыса 11	6	43	70	6	42	71	6	42	70

<b>12.</b>	Крыса 12	7	40	68	6	41	69	7	40	69
<b>13.</b>	Крыса 13	7	42	69	6	42	69	7	42	69
<b>14.</b>	Крыса 14	6	43	71	6	43	72	6	43	71
<b>15.</b>	Крыса 15	6	39	72	7	40	72	7	39	72
	<b>M±m</b>	<b>6,5±0,28</b>	<b>40,3±0,91</b>	<b>70,4±1,32</b>	<b>6,4±0,37</b>	<b>40,9±1,09</b>	<b>70,7±0,89</b>	<b>6,6±0,68</b>	<b>41,2±2,04</b>	<b>70,2±1,62</b>
<b>Контрольная группа</b>										
<b>1.</b>	Крыса 1	6	38	75						
<b>2.</b>	Крыса 2	6	38	73						
<b>3.</b>	Крыса 3	7	41	73						
<b>4.</b>	Крыса 4	7	42	74						
<b>5.</b>	Крыса 5	7	39	68						
<b>6.</b>	Крыса 6	6	43	68	6	42	69			
<b>7.</b>	Крыса 7	6	43	69	6	43	70			
<b>8.</b>	Крыса 8	6	41	71	6	42	70			
<b>9.</b>	Крыса 9	7	42	73	7	41	72			
<b>10.</b>	Крыса 10	6	42	72	7	41	73			
<b>11.</b>	Крыса 11	7	43	69	7	42	70	7	42	70
<b>12.</b>	Крыса 12	6	39	68	6	40	69	6	39	69
<b>13.</b>	Крыса 13	6	39	70	6	39	68	6	39	69
<b>14.</b>	Крыса 14	7	38	68	7	39	70	7	39	70
<b>15.</b>	Крыса 15	6	41	72	7	40	70	6	41	71
	<b>M±m</b>	<b>6,4±0,27</b>	<b>40,6±1,04</b>	<b>70,9±1,33</b>	<b>6,5±0,38</b>	<b>40,9±0,98</b>	<b>70,1±1,04</b>	<b>6,4±0,68</b>	<b>40,0±1,76</b>	<b>69,8±1,04</b>

**Приложение 25**

Масса органов крыс и их коэффициенты до и после курсового накожного нанесения гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного в субхроническом эксперименте (n = 45)

№	Показатели	Ед. изм.	Крыса 1	Крыса 2	Крыса 3	Крыса 4	Крыса 5	Среднее, М±m
<b>За 24 часа до начала эксперимента (1 группа)</b>								
1.	Общая масса животного, г		214,00	212,00	213,00	210,00	214,00	<b>212,6±2,08</b>
2.	Печень	Масса, г	11,87	11,66	11,98	11,59	11,83	<b>11,8±0,20</b>
3.		Коэффициент, %	5,55	5,50	5,62	5,52	5,53	<b>5,5±0,06</b>
4.	Почка	Масса, г	1,76	1,77	1,73	1,72	1,77	<b>1,8±0,03</b>
5.		Коэффициент, %	0,82	0,83	0,81	0,82	0,83	<b>0,8±0,01</b>
6.	Селезенка	Масса, г	1,32	1,34	1,28	1,35	1,37	<b>1,3±0,04</b>
7.		Коэффициент, %	0,62	0,63	0,60	0,64	0,64	<b>0,6±0,02</b>
8.	Сердце	Масса, г	0,91	0,94	0,92	0,89	0,93	<b>0,9±0,02</b>
9.		Коэффициент, %	0,42	0,44	0,43	0,42	0,43	<b>0,4±0,01</b>
<b>За 24 часа до начала эксперимента (2 группа)</b>								
1.	Общая масса животного, г		214,00	218,00	218,00	214,00	217,00	<b>216,2±2,55</b>
2.	Печень	Масса, г	11,72	12,13	12,06	11,82	11,92	<b>11,9±0,21</b>
3.		Коэффициент, %	5,48	5,56	5,53	5,52	5,49	<b>5,5±0,04</b>
4.	Почка	Масса, г	1,72	1,77	1,75	1,76	1,71	<b>1,7±0,03</b>
5.		Коэффициент, %	0,80	0,81	0,80	0,82	0,79	<b>0,8±0,01</b>
6.	Селезенка	Масса, г	1,35	1,39	1,37	1,36	1,32	<b>1,4±0,03</b>
7.		Коэффициент, %	0,63	0,64	0,63	0,64	0,61	<b>0,6±0,02</b>
8.	Сердце	Масса, г	0,93	0,89	0,93	0,95	0,94	<b>0,9±0,03</b>
9.		Коэффициент, %	0,43	0,41	0,43	0,44	0,43	<b>0,4±0,01</b>
<b>За 24 часа до начала эксперимента (Контрольная группа)</b>								
1.	Общая масса животного, г		218,00	213,00	213,00	212,00	219,00	<b>215,0±4,03</b>
2.	Печень	Масса, г	12,16	11,94	11,87	11,92	12,36	<b>12,1±0,26</b>
3.		Коэффициент, %	5,58	5,61	5,57	5,62	5,64	<b>5,6±0,04</b>
4.	Почка	Масса, г	1,77	1,77	1,73	1,72	1,81	<b>1,8±0,04</b>
5.		Коэффициент, %	0,81	0,83	0,81	0,81	0,83	<b>0,8±0,01</b>
6.	Селезенка	Масса, г	1,31	1,31	1,35	1,31	1,37	<b>1,3±0,04</b>
7.		Коэффициент, %	0,60	0,62	0,63	0,62	0,63	<b>0,6±0,02</b>
8.	Сердце	Масса, г	0,97	0,91	0,94	0,86	0,96	<b>0,9±0,06</b>
9.		Коэффициент, %	0,44	0,43	0,44	0,41	0,44	<b>0,4±0,02</b>
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (1 группа)</b>								
1.	Общая масса животного, г		247,00	252,00	253,00	246,00	253,00	<b>250,2±4,25</b>
2.	Печень	Масса, г	13,69	14,09	14,19	13,59	14,15	<b>13,9±0,35</b>

3.		Коэффициент, %	5,54	5,59	5,61	5,52	5,59	5,6±0,05
4.	Почка	Масса, г	2,01	2,06	2,03	1,99	2,07	2,0±0,04
5.		Коэффициент, %	0,81	0,82	0,80	0,81	0,82	0,8±0,01
6.	Селезенка	Масса, г	1,56	1,58	1,52	1,49	1,52	1,5±0,04
7.		Коэффициент, %	0,63	0,63	0,60	0,61	0,60	0,6±0,02
8.	Сердце	Масса, г	1,06	1,08	1,01	1,02	1,11	1,1±0,05
9.		Коэффициент, %	0,43	0,43	0,40	0,41	0,44	0,4±0,02
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (2 группа)</b>								
1.	Общая масса животного, г		246,00	245,00	253,00	253,00	245,00	248,4±5,25
2.	Печень	Масса, г	13,78	13,61	14,09	14,03	13,69	13,8±0,26
3.		Коэффициент, %	5,60	5,56	5,57	5,61	5,59	5,6±0,03
4.	Почка	Масса, г	2,01	1,98	2,06	2,09	1,99	2,0±0,06
5.		Коэффициент, %	0,82	0,81	0,81	0,83	0,81	0,8±0,01
6.	Селезенка	Масса, г	1,49	1,45	1,56	1,62	1,49	1,5±0,08
7.		Коэффициент, %	0,61	0,59	0,62	0,64	0,61	0,6±0,02
8.	Сердце	Масса, г	1,02	1,06	1,09	1,07	0,98	1,0±0,05
9.		Коэффициент, %	0,41	0,43	0,43	0,42	0,40	0,4±0,02
<b>Через 14 дней после начала эксперимента (Контрольная группа)</b>								
1.,	Общая масса животного, г		251,00	251,00	254,00	252,00	246,00	250,8±3,67
2.	Печень	Масса, г	13,92	13,98	14,11	14,06	13,79	14,0±0,16
3.		Коэффициент, %	5,55	5,57	5,56	5,58	5,61	5,6±0,03
4.	Почка	Масса, г	2,01	2,03	2,07	2,09	2,00	2,0±0,05
5.		Коэффициент, %	0,80	0,81	0,81	0,83	0,81	0,8±0,01
6.	Селезенка	Масса, г	1,52	1,54	1,62	1,59	1,52	1,6±0,06
7.		Коэффициент, %	0,61	0,61	0,64	0,63	0,62	0,6±0,02
8.	Сердце	Масса, г	1,03	1,11	1,09	1,06	1,08	1,1±0,04
9.		Коэффициент, %	0,41	0,44	0,43	0,42	0,44	0,4±0,02
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (1 группа)</b>								
1.	Общая масса животного, г		265,00	263,00	257,00	259,00	262,00	261,2±3,97
2.	Печень	Масса, г	14,73	14,65	14,32	14,12	14,69	14,5±0,33
3.		Коэффициент, %	5,56	5,57	5,57	5,57	5,61	5,6±0,02
4.	Почка	Масса, г	2,18	2,15	2,09	2,12	2,18	2,1±0,05
5.		Коэффициент, %	0,82	0,82	0,81	0,82	0,83	0,8±0,01
6.	Селезенка	Масса, г	1,68	1,63	1,53	1,63	1,65	1,6±0,07
7.		Коэффициент, %	0,63	0,62	0,60	0,63	0,63	0,6±0,02
8.	Сердце	Масса, г	1,16	1,09	1,03	1,09	1,12	1,1±0,06
9.		Коэффициент, %	0,44	0,41	0,40	0,42	0,43	0,4±0,02
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (2 группа)</b>								

<b>1.</b>	Общая масса животного, г		264,00	259,00	263,00	260,00	256,00	<b>260,4±3,99</b>
<b>2.</b>	Печень	Масса, г	14,78	14,45	14,72	14,52	14,39	<b>14,6±0,21</b>
<b>3.</b>		Коэффициент, %	5,60	5,58	5,60	5,58	5,62	<b>5,6±0,02</b>
<b>4.</b>	Почка	Масса, г	2,15	2,09	2,15	2,11	2,06	<b>2,1±0,05</b>
<b>5.</b>		Коэффициент, %	0,81	0,81	0,82	0,81	0,80	<b>0,8±0,01</b>
<b>6.</b>	Селезенка	Масса, г	1,59	1,61	1,67	1,65	1,59	<b>1,6±0,05</b>
<b>7.</b>		Коэффициент, %	0,60	0,62	0,63	0,63	0,62	<b>0,6±0,02</b>
<b>8.</b>	Сердце	Масса, г	1,14	1,12	1,15	1,09	1,06	<b>1,1±0,05</b>
<b>9.</b>		Коэффициент, %	0,43	0,43	0,44	0,42	0,41	<b>0,4±0,01</b>
<b>Через 30 дней после начала эксперимента (Контрольная группа)</b>								
<b>1.</b>	Общая масса животного, г		257,00	263,00	262,00	256,00	257,00	<b>259,0±4,03</b>
<b>2.</b>	Печень	Масса, г	14,42	14,75	14,69	14,32	14,29	<b>14,5±0,26</b>
<b>3.</b>		Коэффициент, %	5,61	5,61	5,61	5,59	5,56	<b>5,6±0,03</b>
<b>4.</b>	Почка	Масса, г	2,03	2,12	2,09	2,03	2,04	<b>2,1±0,05</b>
<b>5.</b>		Коэффициент, %	0,79	0,81	0,80	0,79	0,79	<b>0,8±0,01</b>
<b>6.</b>	Селезенка	Масса, г	1,59	1,53	1,49	1,53	1,49	<b>1,5±0,05</b>
<b>7.</b>		Коэффициент, %	0,62	0,58	0,57	0,60	0,58	<b>2,1±0,05</b>
<b>8.</b>	Сердце	Масса, г	1,09	1,12	1,11	1,08	1,06	<b>1,1±0,03</b>
<b>9.</b>		Коэффициент, %	0,42	0,43	0,42	0,42	0,41	<b>0,4±0,01</b>

**Приложение 26**

Состояние физиологических параметров мышей при изучении раздражающего действия гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 12)

	1. Движения активные, целенаправленные	2. Судороги отсутствуют	3. Движения согласованные, координированные	4. Реакция на звуковые раздражители присутствует в полной мере	5. Кожа бледно - розовая, эластичная без повреждений. Шерсть равномерной густоты, гладкая, блестящая	6. Слизистые оболочки ротовой и конъюнктивальной полости розовые, без патологических изменений	7. Фекальные массы оформленные в цилиндрические гранулы, мягковатой консистенции	8. Потребление корма соответствует суточной норме
<b>Опытная группа</b>								
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после экспозиции	+	+	+	+	-	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	-	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 5 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	-	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Контрольная группа</b>								
Перед началом опыта	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 минут после экспозиции	+	+	+	+	-	+	+	+
Через 30 минут	+	+	+	+	-	+	+	+
Через 1 час	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 6 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 12 часов	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 24 часа	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 3 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 5 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 10 суток	+	+	+	+	+	+	+	+
Через 14 суток	+	+	+	+	+	+	+	+

Приложение 27

Индекс суммарного раздражения кожи кроликов после многократных накожных аппликаций гигиенического средства на основе биологически-активных веществ алоэ древовидного (n = 10)

№	Интервал времени	Реакция, балл									
		Кролик 1	Кролик 2	Кролик 3	Кролик 4	Кролик 5	Кролик 6	Кролик 7	Кролик 8	Кролик 9	Кролик 10
1.	Через 1 час после удаления образца	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
2.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.	Через 1 час после удаления образца	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
4.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
6.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7.	Через 1 час после удаления образца	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1
8.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11.	Через 1 час после удаления образца	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

## Продолжение приложения 27

34.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36.	Перед следующей аппликацией	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37.	Через 1 час после удаления образца	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
38.	Через 24 часа после удаления образца	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
39.	Через 48 часов после удаления образца	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40.	Через 72 часа после удаления образца	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Индекс суммарного раздражения		<b>0,450</b>	<b>0,475</b>	<b>0,425</b>	<b>0,425</b>	<b>0,475</b>	<b>0,475</b>	<b>0,425</b>	<b>0,475</b>	<b>0,475</b>	<b>0,450</b>